

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
am Klinikum der Justus - Liebig - Universität Giessen

**Zur Wirkung von homologem löslichem Fibrin auf
Lungenstrombahn und Gesamtkreislauf bei Kaninchen**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin

Vorgelegt von

Schwahn, Christine
aus Weinheim

Giessen 1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552617_0038

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
am Klinikum der Justus - Liebig - Universität Giessen

**Zur Wirkung von homologem löslichem Fibrin auf
Lungenstrombahn und Gesamtkreislauf bei Kaninchen**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin

Vorgelegt von

Schwahn, Christine
aus Weinheim

Giessen 1980

Dekan:

Prof. Dr. Ring l e b

Betreuer der Arbeit:

Dr. Wolf

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Neuhof

2. Berichterstatter:

P D Dr. Schaper



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1 - 3
Fragestellung	
II. Methodik	4 - 12
1. Präparation der Versuchstiere, Messung und Berechnung der Kreislauf- und Stoffwechselfparameter	4 - 8
2. a) Herstellung von löslichen Fibrin- monomeren	9 - 11
b) Herstellung der Urea- und Fibrino- genlösung	11 - 12
III. Versuchsdurchführung	13 - 16
1. Versuchsreihen	13 - 16
a) Nullgruppen	13
b) Hauptversuchsgruppen	13 - 16
IV. Darstellung der Ergebnisse	17 - 68
1. Statistische Auswertung und Beschreibung der Nullversuche	17 - 18
Auswertung der Hauptversuchsgruppen	
2. Pilotversuche	19 - 35
a) Bolusinjektionsversuche	19 - 20
b) Fibrinmonomerversuche 10 mg/kg KG in 10 Sekunden	21 - 27
Beschreibung	21 - 22
graphische Darstellung	23 - 26
tabellarische Darstellung	27
c) Fibrinmonomerversuche 10 mg/kg KG in 20 Sekunden	28 - 35
Beschreibung	28 - 29
graphische Darstellung	30 - 32
tabellarische Darstellung	33 - 34
d) Zusammenfassung der Pilotversuche	35

	Seite
3. Infusionsversuche	35 - 68
a) Fibrinmonomerinfusion 25 mg/kg KG in 20 Minuten	35 - 42
Beschreibung	35 - 37, 42
tabellarische Darstellung	36
graphische Darstellung	38 - 41
b) Antihistaminikagruppe	42 - 52
Beschreibung	42
graphische Vergleichsdarstellung	43 - 50
tabellarische Vergleichsdarstellung	51 - 52
c) Doppelinfusion 2 x 25 mg/kg KG Fibrin- monomere in jeweils 20 Minuten	53 - 65
Beschreibung	53 - 55
graphische Vergleichsdarstellung	56 - 63
tabellarische Vergleichsdarstellung	64 - 65
d) Zusammenfassung der Infusionsversuche	66
e) Pathologie	66 - 67
f) Thrombocytenzahl	67 - 68
g) Harnstoffkonzentration	68
V. Diskussion	69 - 73
VI. Zusammenfassung	74
VII. Anhang	75 - 90
graphische Darstellung der Nullversuche	
tabellarische Darstellung der Nullversuche	
Literaturverzeichnis	91 - 94
Lebenslauf	

I. Einleitung

Mit Verbesserung der Schocktherapie und dadurch bedingter Senkung der Frühletalität gewinnt die akute respiratorische Insuffizienz als bedrohliche Organkomplikation immer mehr an Bedeutung. Denn sie stellt häufig nach Beherrschung des akuten Schockzustandes nach einigen Tagen die Todesursache der betroffenen Patienten dar ²⁸⁾.

Trotz intensiver Forschungen während der letzten Jahre sind die Vorstellungen über die Schocklungenpathogenese noch weitgehend hypothetisch.

Nach B l e y l , 1978 ³⁾, sind die Veränderungen in der Lungenstrombahn im Schock als Folge der schockspezifischen Mikrozirkulations- und Hämostasestörungen zu sehen, deren Reaktionsprodukte in die Lunge eingeschwemmt werden. Nach Erschöpfung der physiologischen Kompensationskapazität werden sie zur Ursache organcharakteristischer Folgereaktionen, die sich morphologisch in Form von Hyperämie der Alveolarwandkapillaren, interstitiellem und alveolärem Ödem, intravasalen Mikrothromben und Ausbildung hyaliner Membranen sowie in kleinherdigen Lungenatelektasen ausdrücken ^{19) 25)}. Funktionell sind sie durch das Nebeneinander von Störungen der Perfusion, von Störungen der kapillären und alveolären Permeabilität und von Störungen der Ventilation gekennzeichnet ⁴⁾.

Als Ausdruck der generalisierten Mikrozirkulationsstörung ist das Einschwemmen saurer Metabolite, vasoaktiver und permeabilitätsaktiver Substanzen wie beispielsweise Serotonin, Histamin und Prostaglandine in die Lungenstrombahn sowie die Thrombocytenaggregation und die Ablagerung fibrinreicher Mikrothromben in die Lungengefäße zu sehen.

Sie bedingen eine Zunahme des Strömungswiderstandes in der Lungenstrombahn ¹¹⁾ mit akuter Rechtsherzbelastung (Neuhof, 1972) ²⁴⁾. Nach neueren Erkenntnissen scheint der pulmonalarterielle Gefäßwiderstand durch energieverbrauchende Stoffwechselprozesse niedrig gehalten zu werden und bei schlechten Zirkulationsbedingungen durch eine verminderte Substratzufuhr anzusteigen (Will persönliche Mitteilung, Wolf unveröffentlicht).

Im Verlauf des Schocks kommt es zur Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems in der Kreislaufperipherie mit einer generalisierten plasmatischen Hyperkoagulabilität ¹⁵⁾, wobei als Intermediärprodukte der Fibrinogen-Fibrin-Transformation unter dem Einfluß von Thrombin Fibrinmonomere entstehen, die aus der Kreislaufperipherie in die Lungenstrombahn eingeschwenkt werden ^{1) 3) 26)}. Diese Fibrinogen-Fibrinmonomerkomplexe werden systemisch zum einen in den Zellen des Retikuloendothelialen Systems eliminiert. Zum anderen ist jedoch für die Elimination der Fibrinmonomere in der Lungenstrombahn auch die systemische und die pulmonale humorale Fibrinolyse ¹⁶⁾, die Fibrin und Fibrinmonomere unter Plasmineinfluß in Fibrinospaltprodukte überführt, entscheidend. Busch, Lindquist und Saldeen, 1973 ¹⁰⁾ konnten zeigen, daß im Schock die Abnahme des O_2 -Partialdruckes im menschlichen Blut einerseits mit der Abnahme der Intensität der humoralen Fibrinolyse und andererseits mit der Intensität der pulmonalen Fibrinierung korreliert.

Da bei protrahiertem Schockverlauf beim Menschen nach ca. 48 Stunden das fibrinolytische Potential des Gesamtorganismus erschöpft ist (Büsing und Bleyl, 1977) ⁹⁾, kommt es vermehrt zur Ausbildung hochpolymerer Mikrothromben, die entweder aus der Kreislaufperipherie in die Lungenstrombahn embolisiert werden oder dort selbst entstehen (Bleyl und Rossner, 1975) ⁶⁾.

Fragestellung

Unter der Vorstellung, daß eine direkte Korrelation zwischen der Menge von anfallenden Fibrinmonomeren pro Zeiteinheit und dem fibrinolytischen Potential der Lungenstrombahn besteht, wurden in der vorliegenden Arbeit orientierende Untersuchungen zur Wirkung unterschiedlicher Dosen von Fibrinmonomeren auf die Hämodynamik der Lungenstrombahn und des Gesamtkreislaufes vorgenommen. Es sollte die Frage geklärt werden, welche Mengen Fibrinmonomere in welchem Zeitraum eine signifikante pulmonale Hypertension zu erzeugen in der Lage sind und inwieweit eine solche Reaktion reversibel ist.

II. Methodik

Als Versuchstiere dienten 32 Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem mittleren Körpergewicht von $2,51 \pm 0,28$.

1. Präparation der Versuchstiere, Messung und Berechnung der Kreislauf- und Stoffwechselparameter

Zur Präparation der Ohrgefäße wurde jedem Tier zur Lokalanästhesie ca. 0,5 ml Novocain^R (Procain - HCl) paravasal injiziert. In eine Ohrvene wurde ein PVC-Katheter von 0,3 mm Innendurchmesser zur Injektion und Infusion von Narkotica, Muskelrelaxantien, Ringerlösung und Fibrinogen- bzw. Fibrinmonomerlösung eingelegt.

Unter einer initialen Barbituratnarkose mit Nembutal^R (Na-Salz der 5-Aethyl-5 (methylbuthyl-barbitursäure), 2 ml einer 3 g% Lösung, und unter Relaxation mit initial 400 mg/60 sec. Imbretil^R (Hexamethylen-1,6-bis-carbaminoylcholinbromid) wurden die Kaninchen tracheotomiert und über eine Beatmungspumpe nach Starling (Fa. Braun, Melsungen) kontrolliert beatmet. Zur weiteren Relaxation erhielten die Kaninchen als Erhaltungsdosis 240 mg/h Imbretil^R.

Zur arteriellen Blutdruckmessung über einen Statham-P 23 pressure transducer (Fa. Hato Rey, Puerto Rico) wurde in eine Ohrarterie ein PVC-Katheter von 0,3 mm Innendurchmesser eingeführt. Der arterielle Druck und die aus der Druckkurve integrierte Herzfrequenz wurden ständig auf einem 6-Kanal-Thermoschreiber aufgezeichnet (Fa. Hellige, Freiburg).

In die Arterie des anderen Ohres wurde ein ebensolcher Katheter zur Blutentnahme eingelegt.

Um die beiden Katheter ständig durchgängig zu halten, wurden sie mittels einer Infusionsmaschine (Unita, Fa. Braun, Melsungen) mit einer Perfusionsgeschwindigkeit von 0,9 ml/h mit Ringerlösung im Gegenstrom kontinuierlich gespült. Durch dieses Gegenstromprinzip und das Spülen der Katheter nach der Blutentnahme wurde den Tieren stündlich $11,5 \pm 3,9$ ml Ringerlösung zugeführt.

Die Messung des Herzzeitvolumens erfolgte nach der Thermodilutionsmethode. Zu diesem Zwecke wurde den Tieren über die Vena jugularis ein Spezialkatheter ²²⁾ in den rechten Vorhof zur Injektion von 0,52 ml kalter ($10 - 15^{\circ} \text{C}$) Ringerlösung eingeführt. Über die Arteria femoralis wurde eine Thermistorsonde in der Aorta abdominalis ca. in Höhe des Abganges der Arteriae renales zur Messung der Bluttemperaturänderung in der Aorta plazierte. Nach Injektion wurde die Temperaturkurve mit einem Schnellschreiber registriert und nachträglich bei 1/10 der Geschwindigkeit bis zu 2/3 des maximalen Temperaturabfalles planimetriert (Fa. Kipp und Zonen und Fa. Hellige), um Störungen des Wiederaufstieges der Temperaturkurve durch rezirkulierende Ringerlösung zu vermeiden. Zur Korrektur wurde die so planimetrierte Fläche mit dem Faktor $K = 1,72$ multipliziert, welcher sich in früheren Untersuchungen als sehr genau erwiesen hat (Neuhof, persönliche Mitteilung). Das Herzzeitvolumen wurde dann nach dem Fick'schen Prinzip nach folgender Formel errechnet:

$$\text{HZV} = \frac{K \cdot V_i \cdot (T_b - T_i)}{\Delta T \cdot dt}$$

$K = 1,72$ (Konstante)

V_i = effektiv injiziertes Volumen

T_b = Ausgangswert der Bluttemperatur

T_i = Temperatur der injizierten Lösung

ΔT = Temperaturdifferenz

t = Zeit

Die Sauerstoffaufnahme der Versuchstiere wurde mit einem Sauerstoffanalysator (Doppel-Oxytest, Hartmann und Braun AG, Frankfurt) bestimmt und fortlaufend mit einem Micrographen BD5 (Fa. Kipp und Zonen, Delft) registriert. Zusammenfassend bietet sich das folgende Bild auf dem Registrierstreifen:

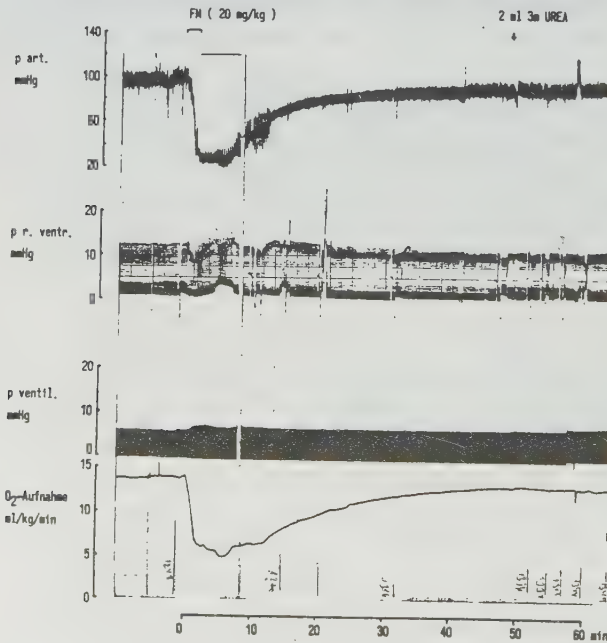


Abb. 1 Registrierung eines Versuchsverlaufes

Nach der Präparation wurden die Tiere auf einer der Körpertemperatur der Kaninchen angepaßten Wärmeplatte bei 38° C auf dem Rücken gelagert und fixiert.

Statt des pulmonalarteriellen Mitteldruckes wurde zur Berechnung des pulmonalen Gefäßwiderstandes PPR je nach Lage des Katheters der systolische Druck im rechten Ventrikel bzw. in der Arteria pulmonalis gemessen.

Dadurch wurde ein absoluter Fehler in Kauf genommen, der jedoch für die Verlaufskontrollen des pulmonalen Gefäßwiderstandes zu vernachlässigen ist. Als linksatrialer Druck wurde 0 mm Hg angenommen, was aus früheren Versuchsreihen (Neuhof, unveröffentlicht) als zulässig erscheint.

Aus dem systolischen rechten Ventrikeldruck, dem linksatrialen Druck und dem HZV läßt sich der pulmonale Gefäßwiderstand nach der Formel berechnen:

$$PPR = \frac{(P_{\text{sys. re. Ventr.}} - P_{\text{li. Vorhof}}) \cdot 1334 \cdot 60}{HZV}$$

P (mm Hg)

HZV (ml/min)

1 mm Hg = 1334 dyn/cm

Die Conductance entspricht dem reziproken Wert des pulmonalen Gefäßwiderstandes.

Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVD) errechnet sich nach der Formel:

$$AVD_{O_2} \text{ (Vol\%)} = \frac{O_2 - \text{Aufn.} \cdot 100}{HZV}$$

O₂ Aufn. (ml O₂/min)

HZV (ml/min)

Die arteriellen Blutgase wurden mit dem Blutgas-analysator Corning EEL (Fa. IMA), analysiert.

Die Thrombocyten wurden unter Verwendung von Plaxan^R (Fa. Heiland, Hamburg) als Stabilisationslösung mit einem Leitz-Phasenkontrastmikroskop in einer THOMA-Zählkammer nach der Methode von Türk-Thoma gezählt.

Die Harnstoffmessung erfolgte mit einem Automatic Clinical Analyzer, ACA, Du Pont.

Die Hämatokritwerte wurden mit einer Adams-autocrit-Centrifuge bestimmt.

Die statistische Berechnung erfolgte mit Hilfe der soft ware eines Tektronix 4051 Graphic Computers.

Nach Beendigung der praeparativen Versuchsvorbereitung wurde ein steady state von mindestens einer Stunde bis zum Versuchsbeginn eingehalten.

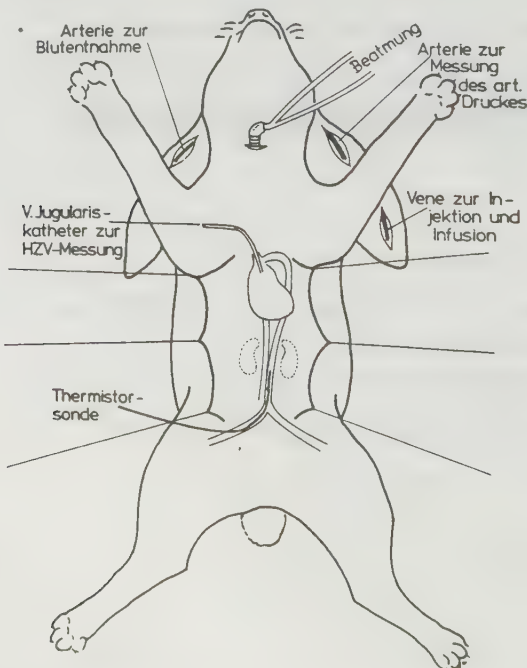


Abb. 2 Darstellung eines präparierten Kaninchens

2. a. Herstellung von löslichen Fibrinmonomeren

Das benötigte Kaninchenfibrinogen (1,5 g) wurde von I. M a h n und G. M ü l l e r - B e r g h a u s nach der in der Arbeit "In vivo Behaviour of Homologous Urea-Soluble ^{131}J -Fibrin and ^{125}J -Fibrinogen in Rabbits: the Effect of Fibrinolysis Inhibition"²¹⁾ beschriebenen Methode hergestellt und hatte eine clottability von 96 %. Es war in jeweils einer Lösungsmenge von 1,1 ml entsprechend einer Konzentration von 3,4 g% bzw. 2,6 g% eingefroren.

Bei 37° C wurde die Lösung im Wasserbad aufgetaut und in der Eppendorf Zentrifuge (Fa. Netheler und Hinz GmbH) bei 12.000 Umdrehungen/Min. zentrifugiert.

Die benötigte Kaninchenfibrinogenmenge wurde mit einer Lösung aus

0,005 m Imidazol₂lösung
plus 0,15 m NaCl
plus 0,005 m EDTA-Lösung
plus 100 KIV/ml Trasylol, die mit NaOH auf
pH 6,4 gepuffert wurde =
INET - Lösung

auf 19 ml aufgefüllt.

Dazu wurde 1 ml (entsprechend 20 U) Test-Thrombin (Behringwerke), in der INET-Lösung aufgelöst, gegeben.

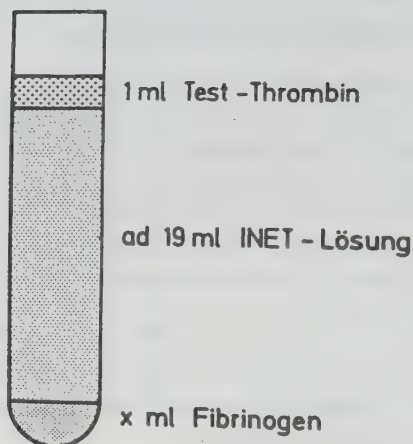


Abb. 3 Herstellung der Fibrinmonomere

Nach vorsichtigem Mischen durch Kippen fand die Gerinnung bei Raumtemperatur statt. Nach 2 bis 4 Stunden wurde das Gerinnsel mit einem Glasstab aus dem Reagenzglas herausgedreht und anschließend durch Auspressen der Flüssigkeit auf einem Filterpapier getrocknet. Nach noch zweimaligem Ausspülen des Gerinnsels in physiologischer Kochsalzlösung wurde es über ca. 12 Stunden unter ständigem Schütteln in 2 ml 3 m Urea und 0,05 m Trispuffer, der auf einen pH von 7,4 eingestellt war, aufgelöst. Vor der Injektion wurden nicht lösliche Teile mittels einer Ultra-Zentrifuge bei 9 500 g über 5 Minuten abzentrifugiert. Der Überstand wurde den Versuchstieren unmittelbar danach als lösliche Fibrinmonomere injiziert.

Zur Gegenkontrolle der injizierten Menge Fibrinmonomere wurde die Konzentration der Fibrinmonomere-Urea-Lösung in zwei Versuchsansätzen wie folgt gemessen:

Aus einer 7,5 m Urealösung wurden vier Volumenteile mit einem Teil 1n NaOH-Lösung zu einer 6 m Urea-2 m NaOH-Lösung gemischt.

0,1 ml Fibrinmonomere und 0,9 ml 3 m Urea Tris-Puffer 0,05 m ergaben eine zweite Lösung, deren Konzentration nach Verdünnung auf den 1/110 Teil (0,02 ml Fibrinmonomere-Lösung-Urea-Tris plus 2 ml oben genannte Urea NaOH-Lösung) gegen 6 m Harnstoff-0,2 m NaOH-Lösung bei 280 nm in Quarzküvetten im Photometer Eppendorf gemessen wurde.

Die Fibrinmonomerekonzentration errechnet sich dann nach der Formel:

$$K_{\text{konz}} = \frac{\text{Verdünnungsfaktor (= 110)}}{16,17} \times \text{Extinktion}$$

$$\text{Fibrin } E_{280} = \text{Konstante } 16,17^{15) \ 8)}$$

2.b. Herstellung der Urea- und Fibrinogenlösungen

Für die Nullserie wurde hergestellt:

- 1.) 3 m Urea in 0,05 m Tris-Puffer, pH 7,4
- 2.) 10 mg/kg KG Kaninchenfibrinogen ad 2 ml aufgefüllt mit 0,055 m Na₃citrat, pH 7,4
- 3.) 10 mg/kg KG Kaninchenfibrinogen ad 1 ml mit 0,055 ml Na₃citrat, pH 7,4 aufgefüllt plus 1 ml 6 m Urea (gelöst in 0,1 m Tris-Puffer, pH 7,4)

Diese Lösungen wurden vor der Injektion ca. 12 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert.

Die Versuchsreihe setzte sich aus drei Nullserien und sechs Hauptversuchsgruppen zusammen. Die Kontrolltiere wurden, da sie keine meßbare Reaktion im pulmonalen Kreislauf im Sinne einer Hypertension zeigten, zum Teil nach einem erneuten steady state von einer Stunde noch einmal als Versuchstiere für die Hauptversuchsgruppen verwendet. Im anschließenden Vergleich zu den Tieren, die nur Fibrinmonomere erhielten, zeigten diese Tiere keine abweichenden Reaktionen.

Für die histologische Auswertung wurden nur die Tiere berücksichtigt, die entweder nur Urea und Fibrinogen oder nur Fibrinmonomere erhalten hatten.

III. Versuchsdurchführung

1. Versuchsreihen

a) Nullgruppen

Zum Ausschluß einer eventuellen pulmonalen hypertensiven Wirkung von Urea wurde 6 Tieren 2 ml Urea 3 m, gelöst in 0,05 m Tris-Puffer pH 7,4, in 20 Sekunden injiziert.

Eine zweite Kontrollgruppe (n = 4 Tiere) erhielt 10 mg/kg KG Fibrinogen in 0,055 m Na₃citrat bei pH 7,4 in einer Gesamtvolumenmenge von 2 ml in 20 Sekunden.

Der letzten Kontrollgruppe (n = 4 Tiere) wurden 10 mg/kg KG Fibrinogen in 3 m Urea 0,05 m Tris-Puffer pH 7,4 und 0,055 m Natrium₃citrat in einer Gesamtvolumenmenge von 2 ml in 20 Sekunden injiziert.

b) Hauptversuchsgruppen

Um eine pulmonal hypertensiv, jedoch nicht tödlich wirkende Konzentration zu ermitteln, wurden mehrere Hauptversuchsgruppen durchgeführt:

1. Versuchsgruppe: n = 4 Tiere erhielten 10 mg/kg Körpergewicht Fibrinmonomere als Bolusinjektion in ca. 1 Sekunde.
2. Versuchsgruppe: n = 7 Tiere erhielten 10 mg/kg Körpergewicht Fibrinmonomere in 10 Sekunden.
3. Versuchsgruppe: n = 3 Tiere erhielten 10 mg/kg Körpergewicht Fibrinmonomere in 20 Sekunden und nach 30 Minuten erneut die doppelte Menge Fibrinmonomere, d.h. 20 mg/kg Körpergewicht Fibrinmonomere in 20 Sekunden.

4. Versuchsgruppe: n = 8 Tiere erhielten 25 mg/kg Körpergewicht Fibrinmonomere über einen Zeitraum von 20 Minuten.

Fibrinmonomer-Menge pro kg/KG	Injektionsdauer	Infusionsgeschwindigkeit pro kg/KG	n	pulmonale Hypertension	akuter Tod
10 mg	1 sec	600 mg/min	4	4	4
10 mg	10 sec	60 mg/min	7	7	0
10 mg	20 sec	30 mg/min	3	3	0
20 mg	20 sec	60 mg/min	3	3	1
25 mg	20 min	1.25 mg/min	8	8	0
Kontrolle: Fibrinogen 10 mg	2 min	5 mg/min	8	0	0
Urea (3 mol) 2 ml	2 min	-	6	0	0

Tabelle I

Übersicht über Menge und Geschwindigkeit applizierter Fibrinderivate pro Kilogramm Körpergewicht und die Wirkung auf die pulmonale Zirkulation.

Als Vorversuch zur vierten Versuchsgruppe wurden einem Tier 25 mg/kg Körpergewicht Fibrinmonomere in 5 Minuten injiziert, einem zweiten Tier 25 mg/kg Körpergewicht Fibrinmonomere in 10 Minuten und einem dritten Tier 42 mg/kg Körpergewicht Fibrinmonomere über 20 Minuten.

Diese Tiere starben jedoch innerhalb von 6 bis 10 Minuten an akutem Rechtsherzversagen, wobei Messungen bereits nach 2 bis 5 Minuten nicht mehr möglich waren. Daher erschienen diese Versuchsansätze für eine Verlaufsaufzeichnung nicht geeignet.

5. Versuchsgruppe: n = 4 Tiere erhielten 30 Minuten vor der Infusion der Fibrinmonomere (25 mg/kg KG) 1 mg/kg Körpergewicht Fenistil^R (Cyma) (Cypro-Heptadin), Nuran^R (Sharp und Dohme), das als Injektionslösung für wissenschaftliche Zwecke hergestellt wurde, und 0,5 mg/kg Körpergewicht Tavegil^R (Sandoz) (= Clemastinfumarat) zur Antagonisierung von eventuellen histamin- bzw. serotoninmedierten Reaktionen.

6. Versuchsgruppe: n = 3 Tiere erhielten 25 mg/kg Körpergewicht Fibrinmonomere in 20 Minuten und nach einem steady state von 30 Minuten nach dem ersten Versuch nochmals die gleiche Menge Fibrinmonomere in dem gleichen Zeitraum.

Bei allen Versuchsreihen wurden die gleichen Messungen durchgeführt. Während des steady state von einer Stunde vor Versuchsbeginn bis 30 Minuten nach Versuchsbeginn

wurden die Herzfrequenz, der arterielle Blutdruck, der rechte Ventrikeldruck, der Beatmungsdruck und die O_2 -Aufnahme kontinuierlich aufgezeichnet. Vor Versuchsbeginn wurden jeweils zwei HZV-Messungen, zwei Registrierungen des arteriellen Druckes, des Druckes im rechten Ventrikel und der Frequenz abgelesen und arterielles Blut für eine Blutgasanalyse und bei einem Teil der Versuche für Thrombocytenzählung, Harnstoff- und Hämatokritbestimmung ($n = 6$) entnommen. Die weitere Messung erfolgte in der Akutphase in einminütigen Abständen, nach der 5. Minute in 2,5-minütigen Abständen, von der 10. bis 20. Minute nach jeweils 5 Minuten und die letzte Messung 30 Minuten nach Injektionsbeginn.

IV. Ergebnisse

1. Statistische Auswertung und Beschreibung der Null-Versuche

Die Tiere, die nur 2 ml 3 m Urealösung in 20 Sekunden erhielten und diejenigen, die Fibrinogen gelöst in Na_3 -citrat und Fibrinogen in Na_3 -citrat und Urea erhielten, zeigten nach der Varianzanalyse keinerlei signifikante Veränderungen der gemessenen Kreislaufparameter.

Auch im Vergleich der Urea-Tiere mit den Fibrinogen-Tieren fanden sich nach der Varianzanalyse keine signifikanten Unterschiede.

Alle Versuche mit Fibrinmonomeren zeigen signifikante Veränderungen der Parameter außer Herzfrequenz, pO_2 und pH. Im Vergleich zu den Kontrollversuchen mit Fibrinogen und Urea ist nach dem χ^2 - Test und dem Fisher-Yates-Test die Unabhängigkeitshypothese auf einem Signifikanzniveau von $p \ll 10^{-4}$ zu verwerfen.

Die Ausgangswerte für die verschiedenen gemessenen Parameter sowie den Wert nach 10 Minuten zeigen die Schaubilder sowie die Tabellen im Anhang.

Die Meßwerte der Kontrolltiere wurden nach zehnminütigem Versuchsablauf herausgegriffen, weil bei den Hauptversuchsgruppen im Mittel nach 10 Minuten die maximale Reaktion stattfand, wie aus den Darstellungen dort zu entnehmen ist. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß die Werte jedoch wie bei allen Versuchen kontinuierlich über denselben Zeitraum aufgezeichnet wurden, das Herausgreifen der Maximalwerte aus dem Rahmen der biologischen Streuung eine Selektion und damit eine Verfälschung der Werte bedeuten würde.

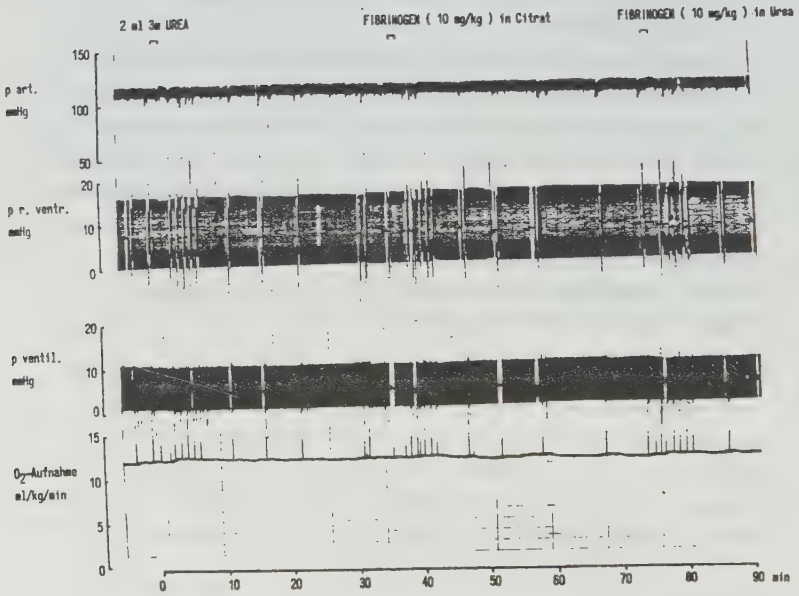


Abb. 4 Registrierung eines Nullversuches

Hauptversuchsgruppen

2. Pilotversuche

a) Bolusinjektion

n = 4 Tiere erhielten 10 mg/kg KG Fibrinmonomere als Bolusinjektion in ca. 1 Sekunde.

Alle Tiere reagierten darauf mit einer unmittelbar nach der Injektion einsetzenden pulmonalen Hypertension, die ca. 2,5 Minuten post injectionem unter den Zeichen der akuten Rechtsherzinsuffizienz zum Tode führte. Während dieser kurzen Zeit war lediglich der Druck im rechten Ventrikel, der arterielle Druck, die Frequenz und die O_2 -Aufnahme, die kontinuierlich aufgezeichnet wurden, zu registrieren. Eine Auswertung und weitere Berechnung der Meßwerte erübrigt sich bei diesem foudroyanten Verlauf.

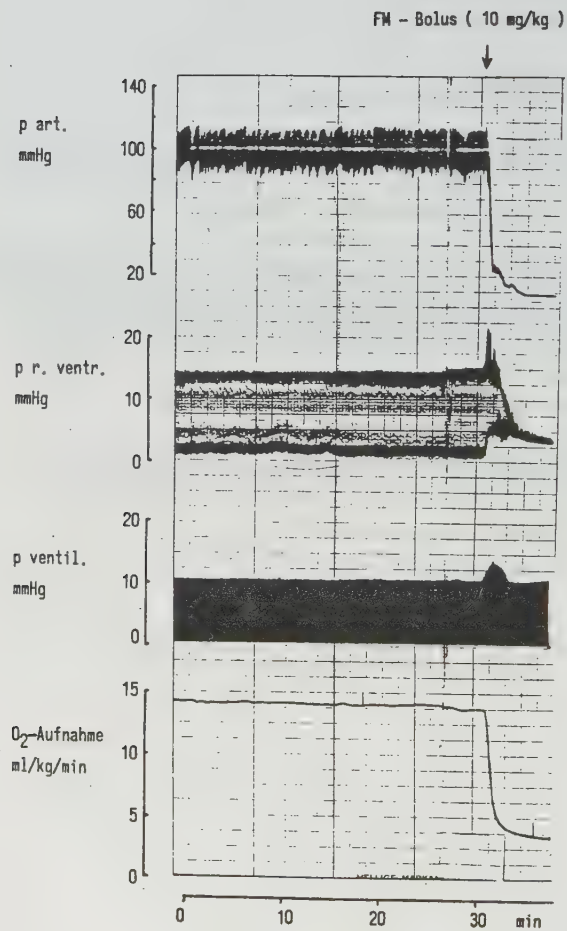


Abb. 5 Registrierung eines Bolusversuches

b) 10 mg/kg KG Fibrinmonomere in 10 Sekunden

Injiziert man dieselbe Menge von 10 mg/kg KG Fibrinmonomere in 10 Sekunden, so überleben die Tiere bereits alle die akute pulmonale Hypertension.

Fast unmittelbar nach Ende der Injektion steigt regelmäßig der systolische Druck im rechten Ventrikel bereits nach $\bar{t} = 1,14$ Minuten auf 135 % des Ausgangswertes an und sinkt im weiteren Verlauf wieder stetig bis auf 109 % nach 30 Minuten. Entsprechend dieser ausgeprägten Reaktion steigt auch der pulmonale Gefäßwiderstand (PPR), erreicht sein Maximum aber erst nach $\bar{t} = 11,4$ Minuten. Hier ist aus der Kurve ersichtlich, daß ca. die Hälfte der Tiere einen sehr massiven Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes hat, hingegen die andere Hälfte geringere, jedoch ebenfalls deutliche Gefäßwiderstandserhöhungen im pulmonalen Kreislauf aufweisen, im Mittelwert auf 166 % des Ausgangswertes. Diese Reaktion ist nach 30 Minuten auf 134 % rückläufig.

Konsekutiv sinkt im großen Kreislauf nach $\bar{t} = 16,8$ Minuten das Herzzeitvolumen im Mittel auf 83 % des Ausgangswertes ab. Gegenregulatorisch steigt die Frequenz in vergleichbarer Zeit zum Herzzeitvolumenabfall in $\bar{t} = 13,8$ Minuten leicht auf 104 % des Ausgangswertes an. Der arterielle Druck sinkt bereits nach $\bar{t} = 5,6$ Minuten auf 90 %. In diesen Versuchsgruppen zeigen jedoch drei Tiere keine Veränderungen des arteriellen Druckes, weshalb der mittlere arterielle Druck nicht exakt den eigentlichen Verlauf wiedergibt.

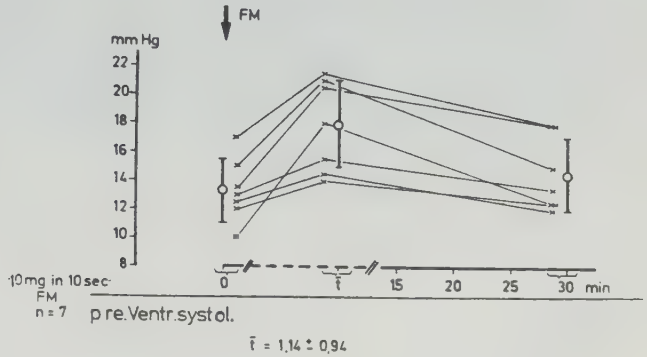
Die O_2 -Aufnahme der Tiere sinkt nach $\bar{t} = 9,3$ Minuten entsprechend dem Zeitbereich des maximalen pulmonalen Gefäßwiderstandes entscheidend ab. Auch hier reagieren drei Tiere deutlicher als die anderen vier Tiere, so daß auch hier der Mittelwert der maximalen Reaktionen

von 83 % nicht ganz deutlich den Einzelverlauf widerspiegelt (vgl. Abb. I). Dieser Verlauf ist nach 30 Minuten nur minimal rückläufig auf 88 %. Charakteristisch ist auch die Abnahme der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz ($AVDO_2$). Nach $\bar{t} = 7,9$ Minuten ist bei der Versuchsgruppe eine maximale Erniedrigung auf 86 % des Ausgangswertes zu verzeichnen, die nach 30 Minuten vollkommen reversibel ist. Entsprechend kommt es zu einem Absinken des arteriellen pO_2 auf 87 % des Ausgangswertes nach $\bar{t} = 7,9$ Minuten. Hyperkapnie und angedeutete Acidose treten erst nach einer Reaktionsverzögerung auf das Entstehen der Gewebshypoxie auf, nämlich pCO_2 -Erniedrigung nach $\bar{t} = 15$ Minuten auf 124 % des Ausgangswertes und pH-Abfall nach $\bar{t} = 23,3$ Minuten von pH 7,54 im Mittel auf pH 7,44. Beide Parameter zeigen nach 30 Minuten keine bzw. nur minimale Rückbildung.

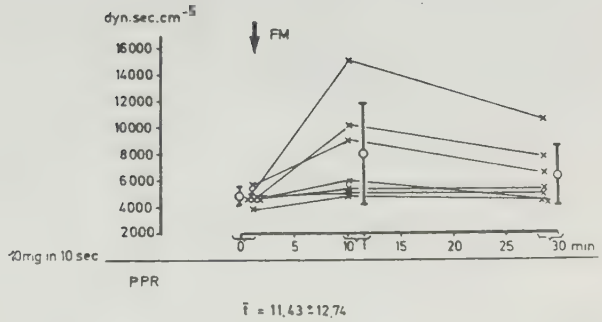
Abb. I

O-Wert, Maximalwert und 30 Minuten-Wert bei Injektion von 10 mg/kg KG Fibrinmonomere in 10 sec.

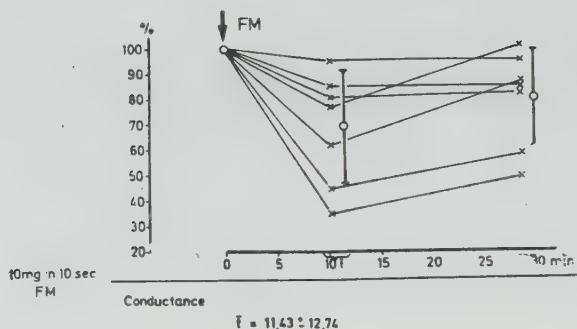
a) systolischer Druck im rechten Ventrikel



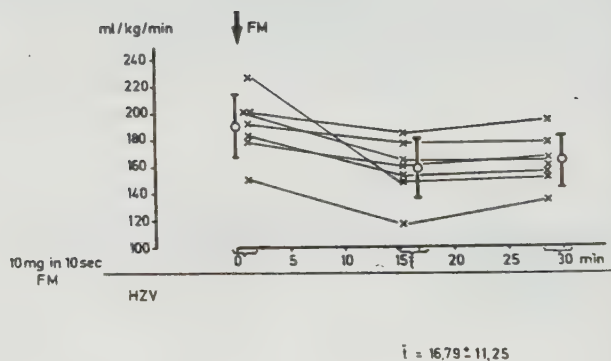
b) peripherer pulmonaler Gefäßwiderstand



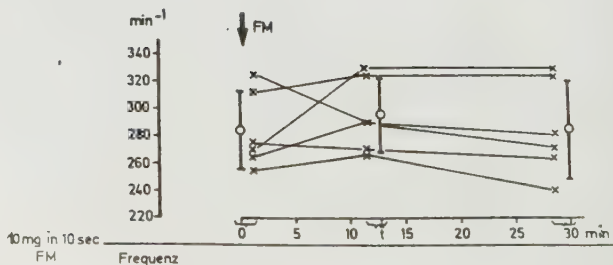
c) Conductance
in % des
Ausgangs-
wertes



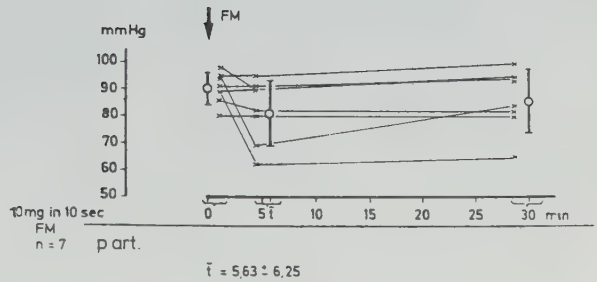
d) Herzzeit-
volumen



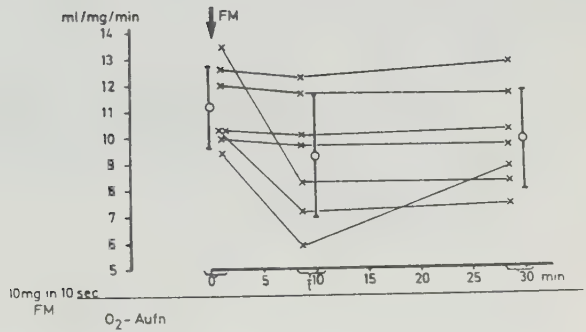
e) Herz-
frequenz



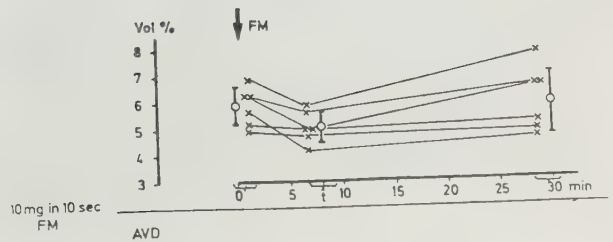
f) arterieller Druck



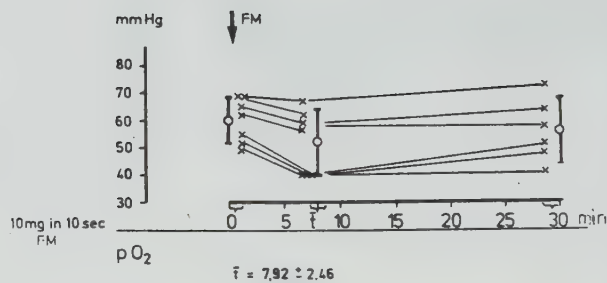
g) O₂-Aufnahme



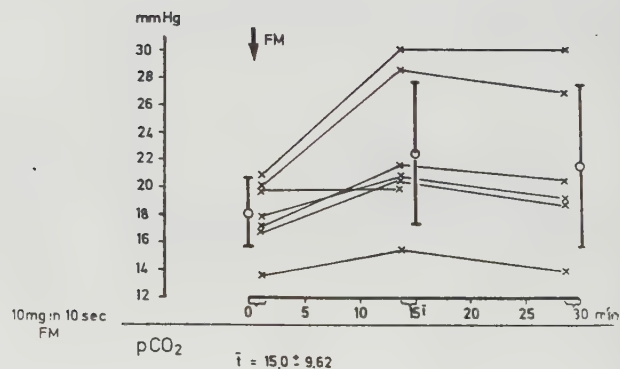
h) arterio-venöse Sauerstoffdifferenz



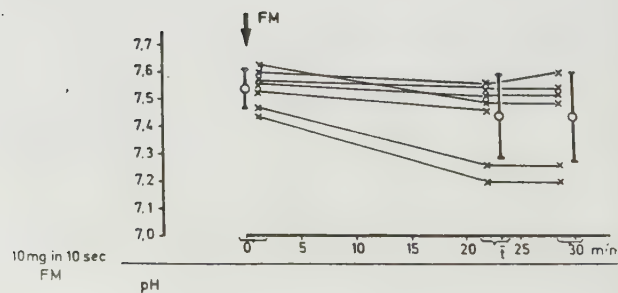
i) pO_2



k) pCO_2



l) pH



	steady state	max. Reaktion	Reaktion nach 30'	E max.	% max.	% 30'	n
P re. Ventr. syst. (mm Hg)	13,3 ± 2,2	17,9 ± 3,2	14,5 ± 2,6	1,1 ± 0,9	135	109	7
PPR (dyn ₅ sec. cm)	4803 ± 589	7966 ± 3799	6411 ± 2223	11,4 ± 12,7	166	134	7
Cond. (%)	100	68,6 ± 22,1	79,9 ± 19,2	11,4 ± 12,7	69	80	7
HZV (ml/kg/min.)	190 ± 23	158 ± 22	164 ± 19	16,8 ± 11,3	83	86	7
O ₂ -Aufn. (ml/mg/min.)	11,2 ± 1,5	9,3 ± 2,3	9,9 ± 1,9	9,3 ± 10	83	88	7
P art. (mm Hg)	90 ± 6	81 ± 12	86 ± 12	5,6 ± 6,3	90	96	7
Frequenz (min. ⁻¹)	284 ± 28	296 ± 27	286 ± 35	13,8 ± 6,3	104	101	6
AVD (Vol %)	5,9 ± 0,7	5,1 ± 0,6	5,9 ± 1,1	7,9 ± 5,7	86	100	6
pO ₂ (mm Hg)	60 ± 8	52 ± 12	56 ± 12	7,9 ± 2,5	87	93	6
pCO ₂ (mm Hg)	18,1 ± 2,5	22,5 ± 5,2	21,7 ± 5,9	15 ± 9,6	124	120	6
pH	7,54 ± 0,07	7,44 ± 0,15	7,44 ± 0,16	23,3 ± 7,5			7

Tab.: II 2. Versuchsgruppe: 10 mg/kg KG Fibrinmonomere in 10 Sekunden.

c) 10 mg/kg KG Fibrinmonomere in 20 Sekunden

Die dritte Tiergruppe, die 10 mg/kg KG Fibrinmonomere in 20 Sekunden, d.h. in der doppelten Zeit erhielt, zeigt prinzipiell denselben Verlauf. Der Druck im rechten Ventrikel steigt um die Hälfte weiter an als bei der vorherigen Versuchsgruppe, und der arterielle Druck fällt um die Hälfte weniger ab. Das HZV fällt um ca. 20 % weniger. Auch zeitlich setzt bei diesen Meßwerten die maximale Reaktion um ca. 50 % später ein.

Jedoch steigt der pulmonale Gefäßwiderstand um 20 % mehr an und die AVD sowie die O_2 -Aufnahme fallen beide um 1/3 weiter ab, wobei hier bei der O_2 -Aufnahme und dem pulmonalen Gefäßwiderstand die Reaktionen auch schneller einsetzen, bei der AVD jedoch leicht verzögert (ca. 10 %).

In der Gesamttendenz sind die Kreislaufreaktionen im Endwert nach 30 Minuten deutlicher zurückgebildet, lediglich der Druck im rechten Ventrikel zeigt nur geringe Rückbildungstendenz.

Dieselben Tiere der Versuchsgruppe 3 erhielten nach Ablauf der ersten Reaktion (30 Minuten) und nach einem steady state von einigen weiteren Minuten eine zweite Injektion von 20 mg/kg KG Fibrinmonomere in 20 Sekunden, d.h. der doppelten Menge Fibrinmonomere in derselben Zeiteinheit.

Vergleichsweise reagierten die Tiere auf die zweite Injektion sowohl im pulmonalen als auch im großen Kreislauf zum Teil erheblich stärker. Ein Tier verstarb sofort nach der zweiten Injektion unter den Zeichen des akuten Rechtsherzversagens.

Im pulmonalen Kreislauf steigt der Druck im rechten Ventrikel bei annähernd gleicher Reaktion des PPR um 50 % weiter an.

Der arterielle Druck fällt um ca. 50 % weiter ab, die Frequenz steigt um ca. 20 % an. Das HZV fällt um ca. 20 % mehr im Vergleich zur ersten Reaktion. Peripher fällt die O_2 -Aufnahme um nahezu 40 % und die AVD um 80 %.

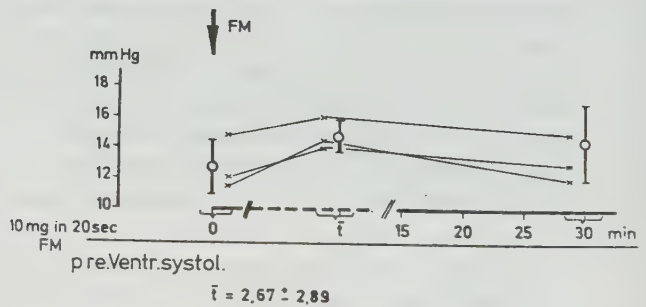
Messungen der Blutgase waren bei diesen Versuchen zum Teil aus technischen Schwierigkeiten nur venös oder zu unterschiedlichen Zeiten möglich, so daß eine vergleichende Aussage darüber nicht möglich ist.

Die maximale Reaktion im großen Kreislauf liegt insgesamt zwischen 10 % und 25 % früher als im Vorversuch. Im pulmonalen Kreislauf wird die maximale Reaktion etwa doppelt so spät erreicht, der Druckanstieg im rechten Ventrikel beginnt jedoch um eine Minute früher (= 2,7 zu 1,7 Minuten). Auch AVD und O_2 -Aufnahme reagieren verzögert. Die Meßwerte nach 30 Minuten sind nur minimal rückläufig im Vergleich zur maximalen Reaktion.

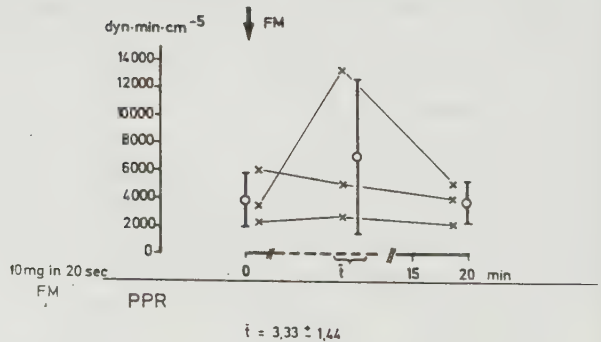
Abb. II

O-Wert, Maximalwert und 30 Minuten-Wert bei Injektion von 10 mg/kg KG Fibrinmonomere in 20 sec.

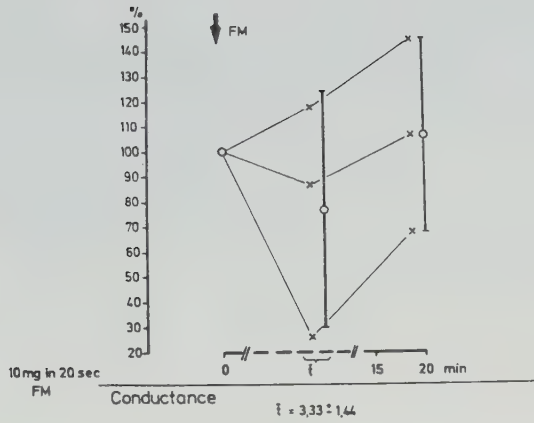
- a) systolischer
Druck im rech-
ten Ventrikel



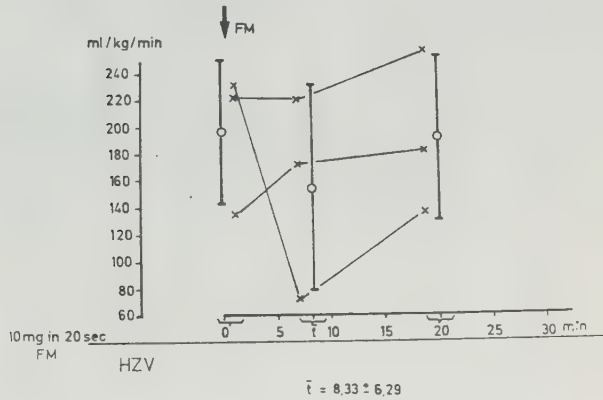
- b) peripherer
pulmonaler
Gefäßwider-
stand



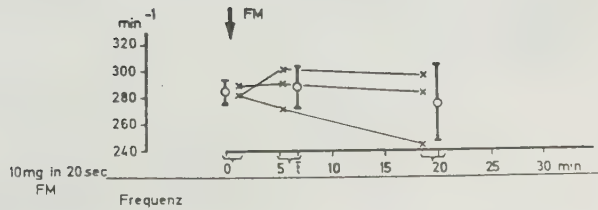
c) Conductance
in % des
Ausgangs-
wertes



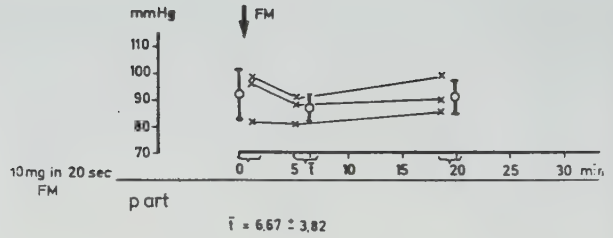
d) Herzzeit-
volumen



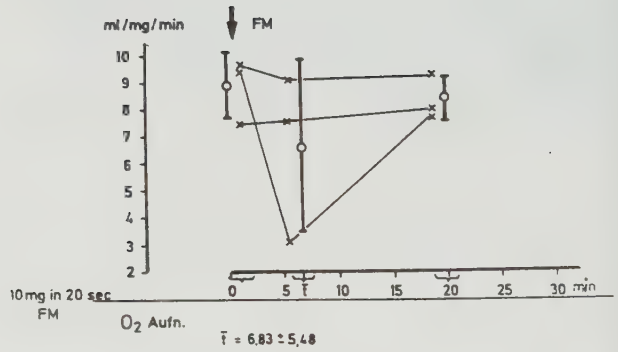
e) Herz-
frequenz



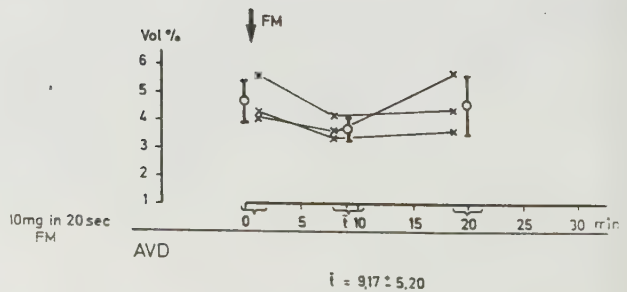
f) arterieller Druck



g) O₂-Aufnahme



h) arterio-venöse Sauerstoff-differenz



	steady state	max. Reaktion	Reaktion nach 30'	$\bar{t}$ max.	% max.	% 30'	n
p re. Ventr. syst. (mm Hg)	$12,8 \pm 1,9$	$14,8 \pm 1,0$	$14,5 \pm 2,6$	$2,7 \pm 2,9$	116	113	3
PPR (dyn. sec. cm-5)	3943 ± 1903	7071 ± 5625	3813 ± 1503	$3,3 \pm 1,4$	179	97	3
Cond. (%)	100	$76,9 \pm 46,8$	$106,8 \pm 39$	$3,3 \pm 1,4$	77	107	3
HZV (ml/kg/min.)	197 ± 53	155 ± 76	193 ± 61	$8,3 \pm 6,3$	79	98	3
O ₂ -Aufnahme (ml/mg/min.)	$8,9 \pm 1,2$	$6,6 \pm 3,1$	$8,4 \pm 0,8$	$6,8 \pm 5,5$	74	94	3
p art (mm Hg)	92 ± 9	87 ± 5	91 ± 6	$6,7 \pm 3,8$	95	99	3
Frequenz (min.-1)	285 ± 4	289 ± 15	276 ± 28	$6,7 \pm 7,2$	101	97	3
AVD (Vol %)	$4,7 \pm 0,8$	$3,7 \pm 0,4$	$4,6 \pm 1,1$	$9,2 \pm 5,2$	79	98	3

Tab.: III 3. Versuchsgruppe: 10 mg/kg KG Fibrinmonomere in
20 Sekunden als erste Injektion.

	steady state	max. Reaktion	Reaktion nach 30'	$\bar{t}$ max.	% max.	% 30'	n
p re. Ventr. syst. (mm Hg)	13,2 $\pm$ 1,6	15,5 $\pm$ 3,3	13,5	1,7 $\pm$ 2,1	117	102	3
PPR (dyn. sec. cm ⁻⁵)	5226	11 443	10 633	10	219	204	2
Cond. (%)	100	57,5	59,2	10	58	59	2
HZV (ml/kg/min.)	159	100	107	7,5	63	67	2
O ₂ -Aufnahme (ml/mg/min.)	8,3	5,2	5,7	8,8	63	69	2
p art (mm Hg)	93	46	80	5	50	86	2
Frequenz (min. ⁻¹)	264	310	285	6,3	117	108	2
AVD (Vol %)	5,2	3,2	5,49	11,3	62	106	2

Tab.: IV 3. Versuchsgruppe: 20 mg/kg KG Fibrinmonomere in
20 Sekunden als zweite Injektion.

Wegen der geringen Anzahl von Versuchen wurde in der Tabelle IV auf die Berechnung der Standardabweichung verzichtet.

d) Zusammenfassung der Pilotversuche

Als Ergebnis dieser Pilotversuche kann man aussagen, daß die akute Injektion von 10 mg/kg KG Fibrinmonomere zu einem akuten Rechtsherzversagen aller Versuchstiere führt mit einem Exitus letalis nach durchschnittlich 2,5 Minuten.

Dieselbe Menge Fibrinmonomere über 10 Sekunden injiziert ruft eine reversible hypertensive pulmonale Reaktion hervor mit entsprechenden Veränderungen im Gesamtkreislauf und im peripheren Gewebe.

Die gleiche Menge Fibrinmonomere über 20 Sekunden appliziert, ruft eine halb so ausgeprägte pulmonale Hypertension hervor und setzt um die Hälfte später ein.

Erhalten die Tiere in derselben Zeit noch einmal die doppelte Menge Fibrinmonomere, so reagieren sie erheblich stärker. Der Druckanstieg im rechten Ventrikel setzt schneller ein, ebenso die Reaktion im großen Kreislauf. Der pulmonale Gefäßwiderstand, die AVD und die O₂-Aufnahme reagieren verzögert.

Diese Reaktionen sind nach 30 Minuten kaum reversibel.

3. Infusionsversuche

a) Fibrinmonomerinfusion 25 mg/kg KG in 20 Minuten

In einer vierten Versuchsgruppe erhielten die Tiere im Vergleich zu den Pilotversuchen 1,25 mg/kg KG/Min.

Fibrinmonomere, d.h. pro Minute erheblich weniger als bei den vorherigen Versuchen, jedoch kontinuierlich über einen längeren Zeitraum.

Die Meßwerte sind in der Tabelle V zusammengefaßt.

	steady state	max. Reaktion	Reaktion nach 30'	$\bar{t}$ max.	% max.	% 30'	n
p re. Ventr. syst. (mm Hg)	$15,1 \pm 2,6$	$21,4 \pm 4,1$	$15,1 \pm 3,6$	$7,8 \pm 3,1$	140	100	8
PPR (dyn. sec. cm ⁻⁵)	5443 ± 1114	18023 ± 6420	9886 ± 3052	$13,6 \pm 7,1$	331	182	8
Cond. (%)	100	$32,8 \pm 9,9$	$55,5 \pm 12,8$	$13,6 \pm 7,1$	33	56	8
HZV (ml/kg/min)	211 ± 25	104 ± 37	146 ± 39	$11 \pm 9,5$	49	69	8
O ₂ -Aufn. (ml/mg/min.)	$12,2 \pm 1,2$	$7,2 \pm 2,9$	$10,5 \pm 2,2$	$14,4 \pm 9,1$	59	86	8
p art. (mm Hg)	94 ± 9	$67,5 \pm 19,8$	83 ± 12	$12,3 \pm 7,4$	72	88	8
Frequenz (min. ⁻¹)	283 ± 30	305 ± 21	271 ± 41	$7,6 \pm 4$	108	96	8
AVD (Vol %)	$5,9 \pm 1,1$	$5,0 \pm 1,1$	$7,3 \pm 1,5$	$6,1 \pm 5,1$	85	124	8
pO ₂ (mm Hg)	65 ± 8	49 ± 4	52 ± 2	$21 \pm 7,9$	75	80	6
pCO ₂ (mm Hg)	$16,9 \pm 4,9$	$23 \pm 6,4$	$21,4 \pm 5,2$	$20,2 \pm 5,3$	136	127	6
pH	$7,56 \pm 0,06$	$7,36 \pm 0,11$	$7,37 \pm 0,11$	$22,7 \pm 8,6$			6

Tab.: V 4. Versuchsgruppe: Infusion 25 mg/kg KG Fibrinmonomere
in 20 Minuten

Ein Tier verstarb fünf Minuten nach Infusionsbeginn akut unter den Zeichen der pulmonalen Hypertension. Der pathophysiologische Ablauf der übrigen Tiere unterscheidet sich von den vorherigen Versuchen darin, daß die pulmonale Hypertension ihr Maximum später erreicht, jedoch auch zu deutlich höheren Werten führt, die zum größten Teil reversibel sind.

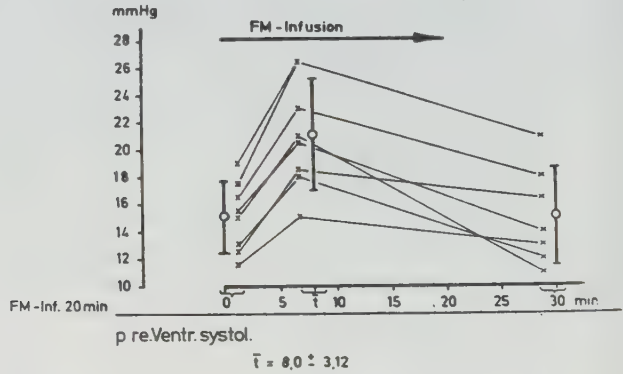
Bezogen auf die Ausgangswerte steigt der Druck im rechten Ventrikel um 40 % an, der pulmonale Gefäßwiderstand erhöht sich um ca. 230 %. Dadurch bedingt sinkt das Herzzeitvolumen auf 49 %, der arterielle Druck zeigt eine maximale Senkung um 33 %, die Sauerstoffaufnahme um 41 %, entsprechend die AVD um 15 %. Der arterielle pO_2 fällt um 25 % und als Zeichen der Hyperkapnie steigt der pCO_2 um 36 %, der arterielle pH sinkt von 7,56 im Mittel auf 7,37.

Der Verlauf sämtlicher Versuche dieser Gruppe zeichnet sich, wie die graphischen Darstellungen zeigen, einheitlich ab.

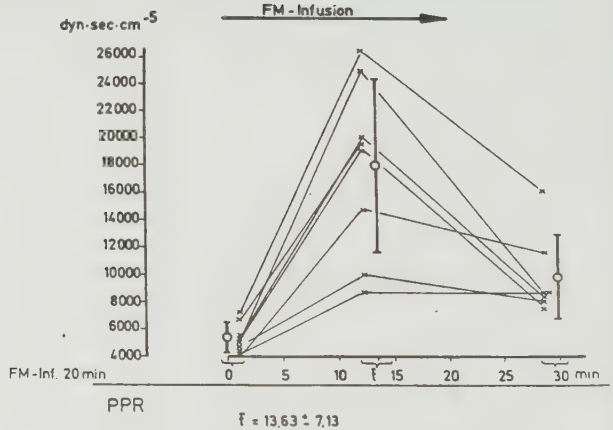
Abb. III

O-Wert, Maximalwert und 30-Minuten-Wert bei Infusion von 25 mg/kg KG Fibrinmonomere in 20 Minuten.

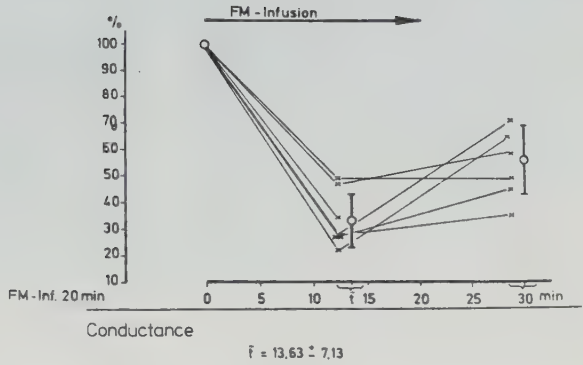
a) systolischer
Druck im rech-
ten Ventrikel



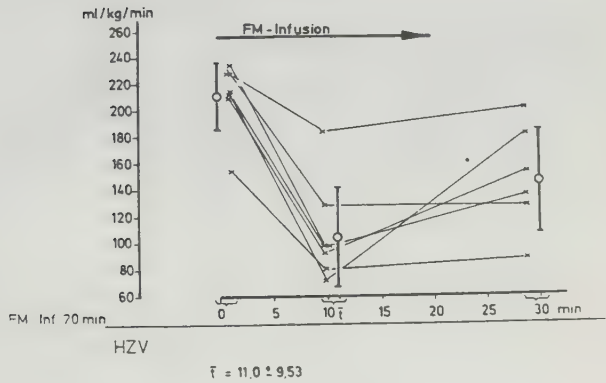
b) peripherer
pulmonaler
Gefäßwider-
stand



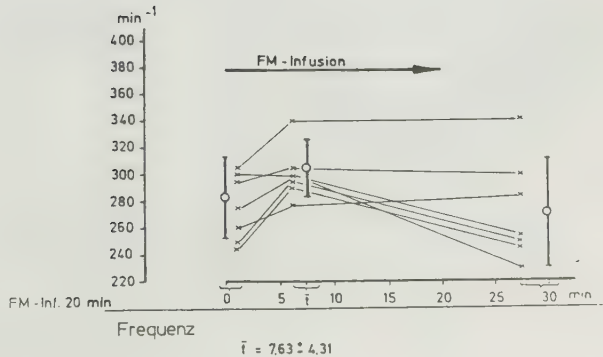
c) Conductance
in % des
Ausgangs-
wertes



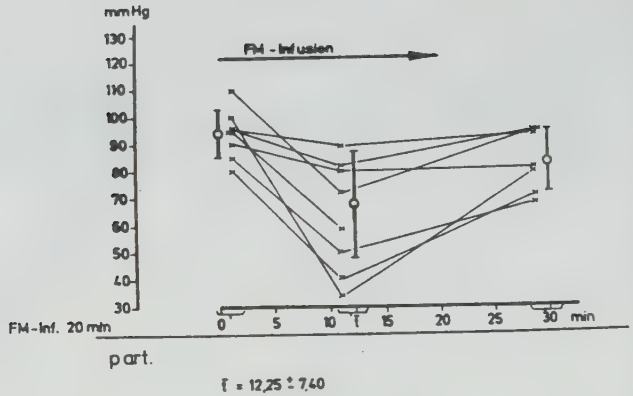
d) Herzzeit-
volumen



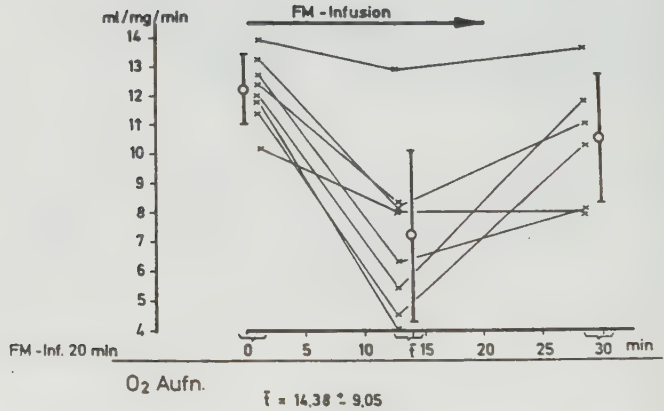
e) Herz-
frequenz



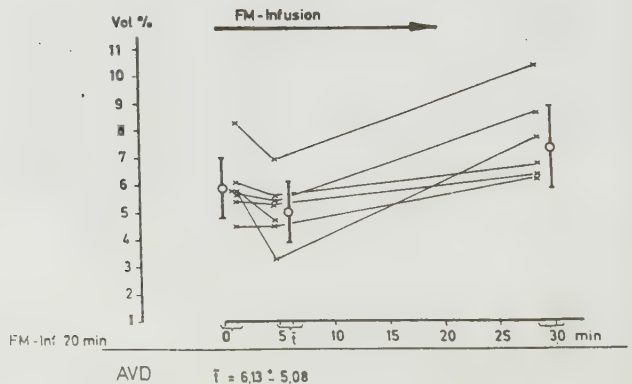
f) arterieller
Druck



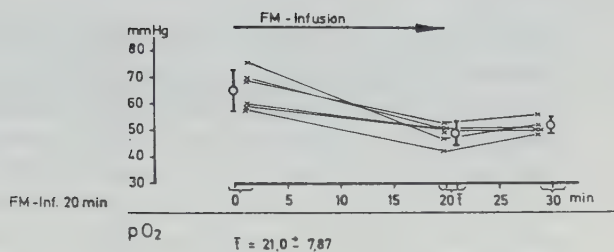
g) O₂-Aufnahme



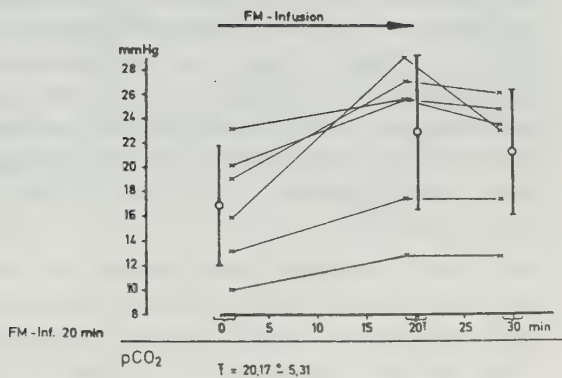
h) arterio-
venöse
Sauerstoff-
differenz



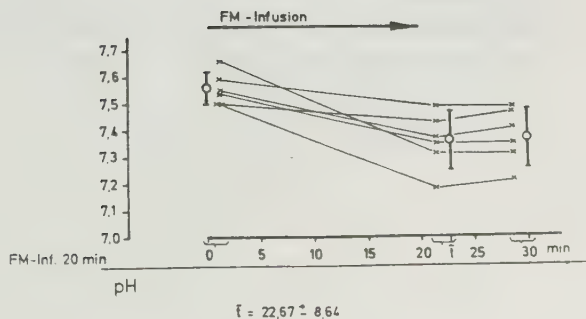
1) pO_2



k) pCO_2



1) pH



Nach der Varianzanalyse zeigt diese Tiergruppe im Vergleich der Maximalwerte zu den 10-Minutenwerten der Tiere, die nur Fibrinogen gelöst in den verschiedenen Medien erhielten, eine signifikante Reaktion; und zwar für den Druck im rechten Ventrikel ist $p < 0,001$, für den pulmonalen Gefäßwiderstand ist $p \ll 0,001$, für die O_2 -Aufnahme ist $p < 0,05$, für den arteriellen Druck ist $p < 0,001$ und für das Herzzeitvolumen ist $p \ll 0,001$.

b) Antihistaminikagruppe

Ein Teil der Tiere der vierten Versuchsgruppe erhielt 30 Minuten vor der Fibrinmonomerinfusion die oben (Seite 15) beschriebenen Antihistaminika.

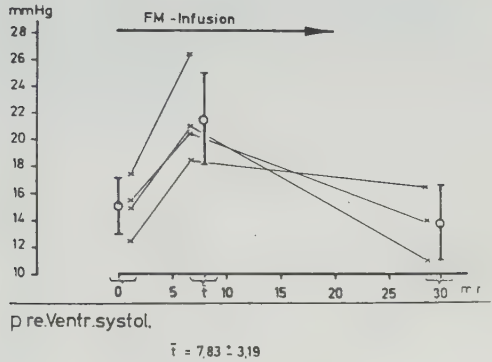
Vergleicht man nun diese Tiere mit der Gegengruppe, die keine Antihistaminika erhielt, so ergibt sich im Rahmen der biologischen Streuung weitgehend dasselbe Reaktionsmuster (vgl. Tab. VI und VII und Abb. IV und V).

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede nach der Varianzanalyse beim Druck im rechten Ventrikel, beim pulmonalen Gefäßwiderstand, beim arteriellen Druck und beim Herzzeitvolumen. Auch die Werte der Blutgasanalyse sind nicht unterschiedlich. Lediglich die O_2 -Aufnahme liegt bei den mit Antihistaminika vorbehandelten Tieren zu allen Zeiten - also auch im Ausgangswert - signifikant ($p < 0,01$) höher, unterscheidet sich aber nicht im relativen Verlauf, wie die graphischen Darstellungen zeigen.

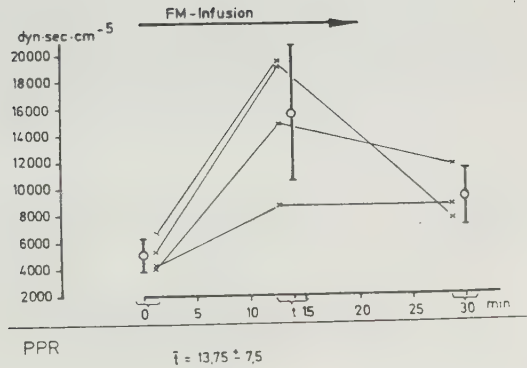
Abb. IV

O-Wert, Maximalwert und 30-Minuten-Wert nach Infusion von 25 mg/kg KG Fibrinmonomere in 20 Minuten nach Antihistaminikagabe

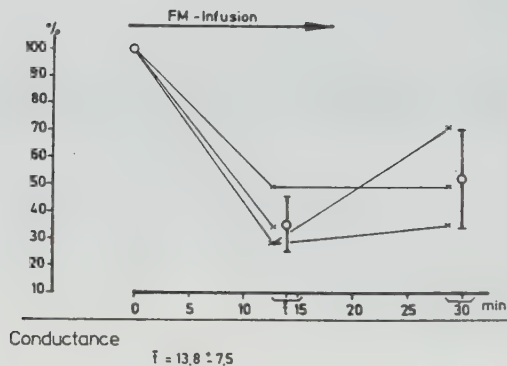
a) systolischer Druck im rechten Ventrikel



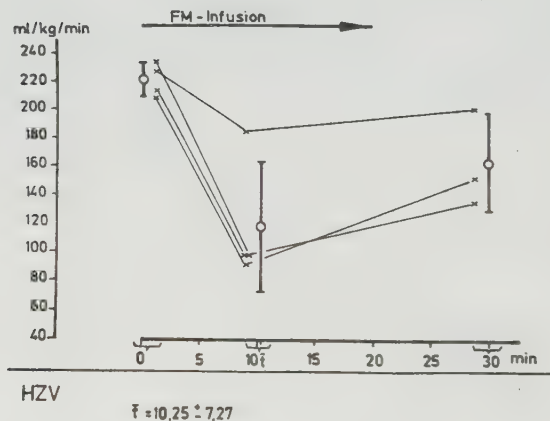
b) peripherer pulmonaler Gefäßwiderstand



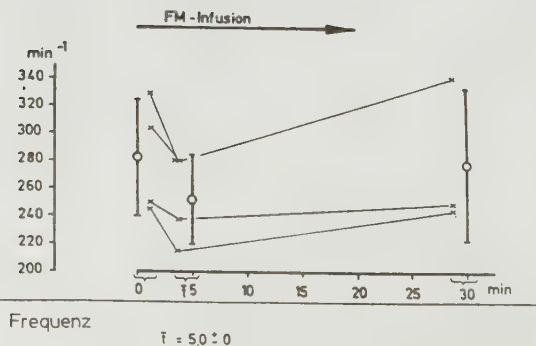
c) Conductance
in % des
Ausgangs-
wertes



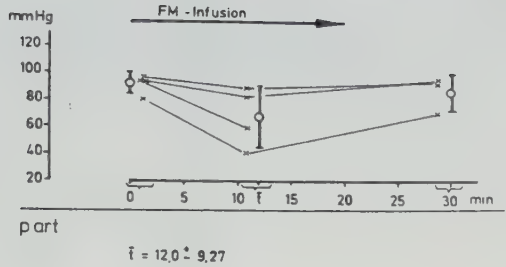
d) Herzzeit-
volumen



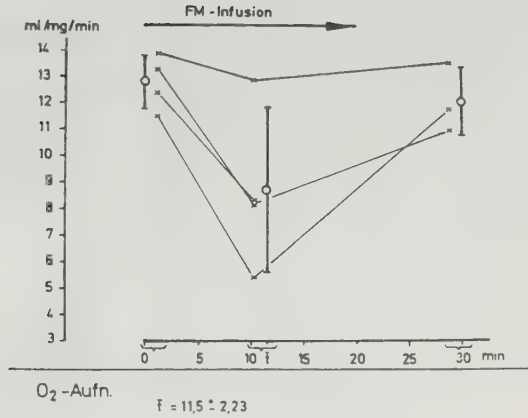
e) Herz-
frequenz



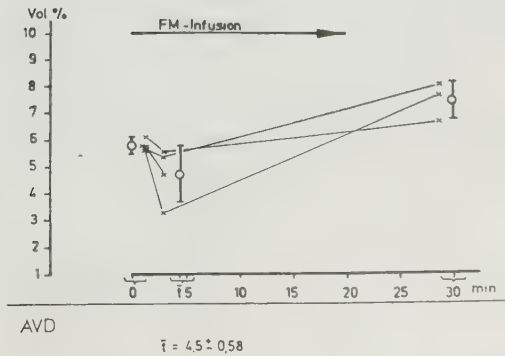
f) arterieller
Druck



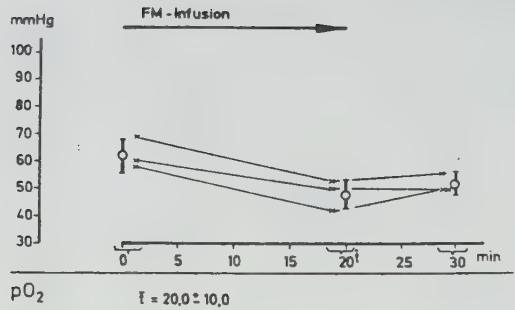
g) O₂-Aufnahme



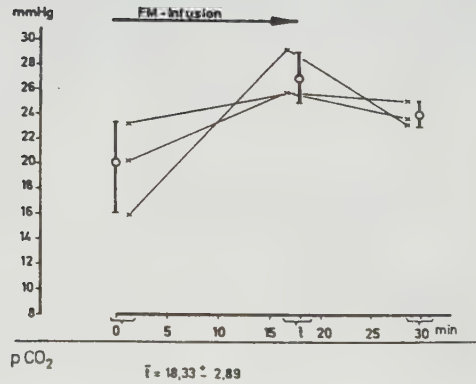
h) arterio-
venöse
Sauerstoff-
differenz



i) pO_2



k) pCO_2



l) pH

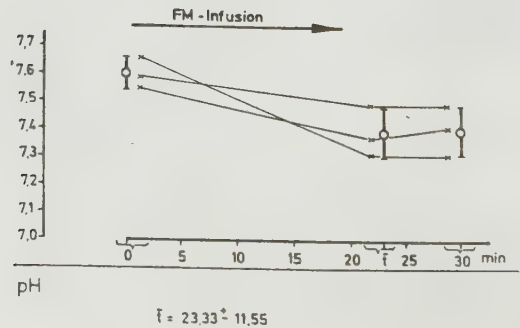
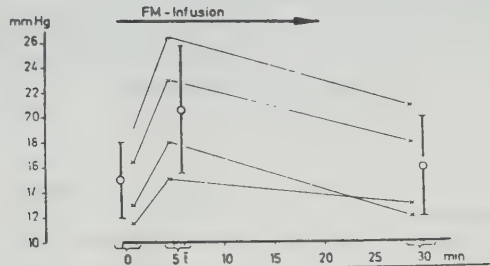


Abb. V

O-Wert, Maximalwert und 30-Minuten-Wert nach Infusion von 25 mg/kg KG Fibrinmonomere in 20 Minuten ohne Antihistaminikagabe

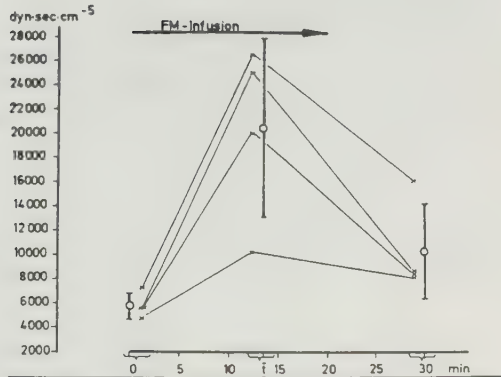
a) systolischer
Druck im rechten Ventrikel



pre.Ventr.systol.

$$\bar{t} = 5,75 \pm 3,1$$

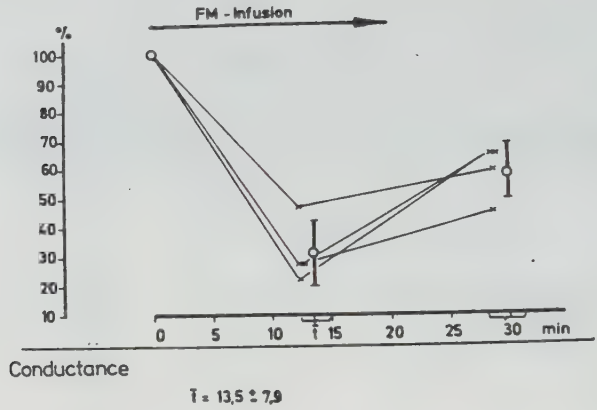
b) peripherer
pulmonaler
Gefäßwider-
stand



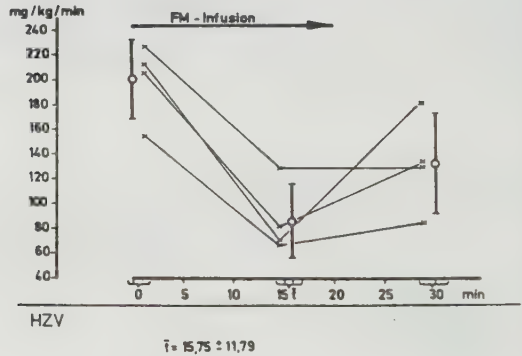
PPR

$$\bar{t} = 13,50 \pm 7,9$$

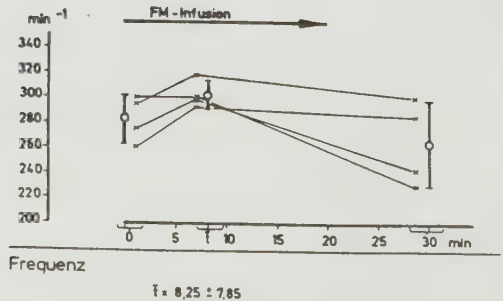
c) Conductance
in % des
Ausgangs-
wertes



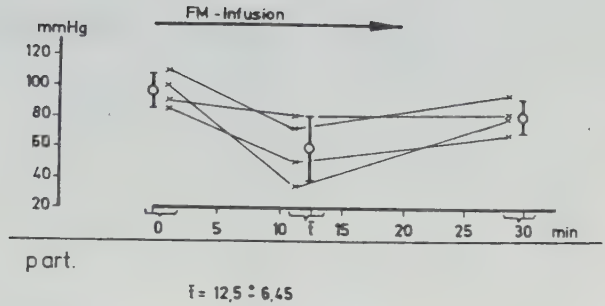
d) Herzzeit-
volumen



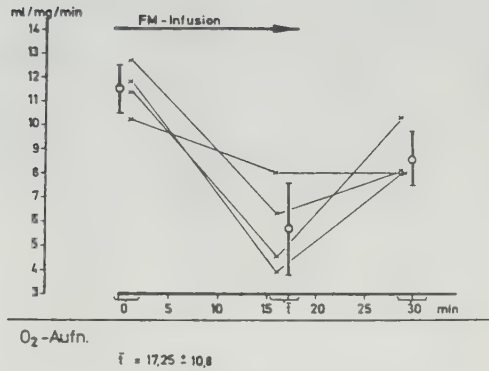
e) Herz-
frequenz



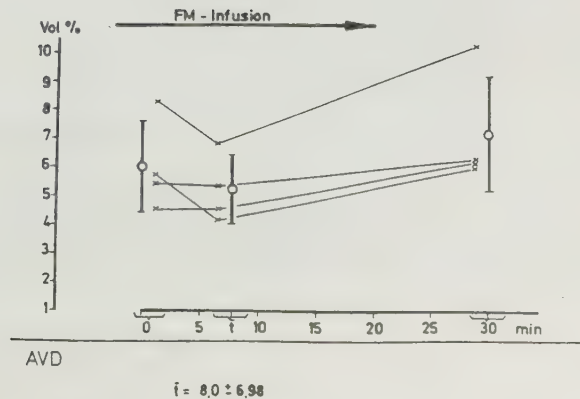
f) arterieller Druck



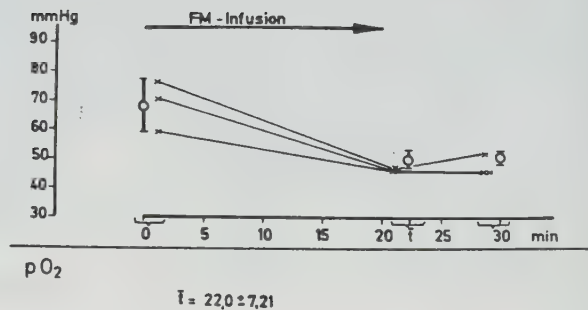
g) O_2 -Aufnahme



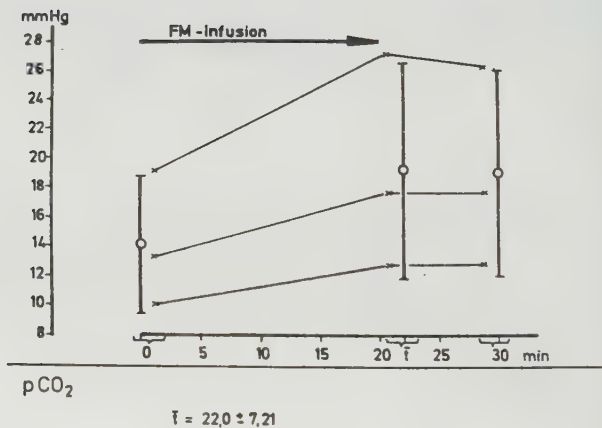
h) arterio-venöse Sauerstoff-differenz



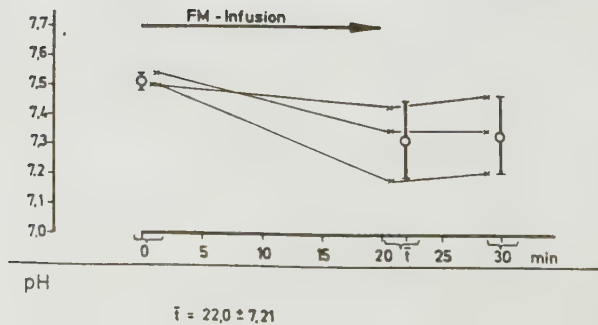
1) pO_2



k) pCO_2



l) pH



	steady state	max, Reaktion	Wert nach 30'	$\bar{t}$ max.	% max.	% 30'	n
p re. Vent. syst. (mm Hg)	15,1 $\pm$ 2,1	21,6 $\pm$ 3,4	13,8 $\pm$ 2,8	7,8 $\pm$ 3,2	143	91	4
PPR (dyn; sec. cm ⁻⁵)	5120 $\pm$ 1208	15566 $\pm$ 5075	9326 $\pm$ 2154	13,8 $\pm$ 7,5	304	182	4
Cond. (%)	100	34,8 $\pm$ 10,1	51,8 $\pm$ 18	13,8 $\pm$ 7,5	35	52	4
HZV (ml/kg/min.)	221 $\pm$ 12	118 $\pm$ 45	164 $\pm$ 34	10,3 $\pm$ 7,3	53	74	4
O ₂ -Aufnahme (ml/mg/min.)	12,8 $\pm$ 1,1	8,7 $\pm$ 3,1	12,1 $\pm$ 1,3	11,5 $\pm$ 7,2	68	95	4
p art. (mm Hg)	92 $\pm$ 8	68 $\pm$ 22	87 $\pm$ 14	12 $\pm$ 9,3	74	95	4
Frequenz (min. ⁻¹)	283 $\pm$ 42	253 $\pm$ 32	279 $\pm$ 55	5 $\pm$ 0	89	99	4
AVD (Vol. %)	5,8 $\pm$ 0,2	4,8 $\pm$ 1,0	7,5 $\pm$ 0,7	4,5 $\pm$ 0,6	83	129	4
PO ₂ (mm Hg)	62 $\pm$ 6	48 $\pm$ 6	52 $\pm$ 4	20 $\pm$ 10	74	84	3
PCO ₂ (mm Hg)	19,8 $\pm$ 3,7	26,9 $\pm$ 2	24,0 $\pm$ 0,9	18,3 $\pm$ 2,9	136	121	3
pH	7,6 $\pm$ 0,06	7,39 $\pm$ 0,09	7,4 $\pm$ 0,09	23,3 $\pm$ 11,6			3

Tab.: VI 5. Versuchsgruppe: Mit Antihistaminika vorbehandelte Tiere.
25 mg/kg KG Fibrinmonomere in 20 Minuten.

	steady state	max. Reaktion	Wert nach 30'	t max.	% max.	% 30'	n
p re. Ventr. syst. (mm Hg)	15 ± 3,4	20,6 ± 5,1	16 ± 4,2	5,8 ± 3,1	137	107	4
PPR (dyn. sec. cm-5)	5765 ± 1076	20479 ± 7372	10306 ± 3871	13,5 ± 7,9	355	179	4
Cond. (%)	100	30,8 ± 10,7	58,4 ± 9,2	13,5 ± 7,9	31	58	4
HZV (ml/kg/min.)	200 ± 32	86 ± 29	132 ± 40	15,8 ± 11,8	43	66	4
O ₂ -Aufnahme (ml/mg/min.)	11,5 ± 1,0	5,7 ± 1,9	8,6 ± 1,1	17,3 ± 10,8	50	75	4
p art. (mm Hg)	96 ± 11	59 ± 21	81 ± 11	12,5 ± 6,5	62	84	4
Frequenz (min. ⁻¹)	283 ± 19	302 ± 11	264 ± 34	8,3 ± 7,9	107	93	4
AVD (Vol %)	6,0 ± 1,6	5,2 ± 1,2	7,2 ± 2,1	8 ± 7	87	120	4
pO ₂ (mm Hg)	68 ± 9	50 ± 3	51 ± 0	22 ± 7,2	74	75	3
pCO ₂ (mm Hg)	14,1 ± 4,6	19,2 ± 7,3	18,9 ± 6,9	22 ± 7,2	136	134	3
pH	7,51 ± 0,02	7,32 ± 0,13	7,34 ± 0,13	22 ± 7,2			3

Tab.: VII 5. Versuchsgruppe: Vergleichsgruppe ohne Antihistaminika
- 25 mg/kg KG Fibrinmonomere in 20 Minuten.

c) Doppelinfusion 2 x 25 mg Fibrinmonomere/kg KG
in jeweils 20 Minuten

Bei einer weiteren Vergleichsgruppe erhielten die Tiere (n = 3) nach der ersten Fibrinmonomerinfusion von 1,25 mg/kg KG/Min. nach dem Versuchsende (10 Minuten nach Infusionsende) unmittelbar anschließend noch einmal dieselbe Menge Fibrinmonomere, wiederum in zwanzigminütiger Infusion. Vor der zweiten Infusion waren bei diesen Tieren die Kreislaufparameter noch nicht zu den ehemaligen Ausgangswerten zurückgekehrt.

Der Reaktionsverlauf der ersten Infusion entspricht (vgl. Tabelle V und Tabelle VIII) dem der bereits beschriebenen 4. Versuchsgruppe und wurde in diese Gruppe auch mit eingereicht.

Bei der zweiten Infusion reagieren diese Tiere nun signifikant geringer im Vergleich zur ersten Infusion.

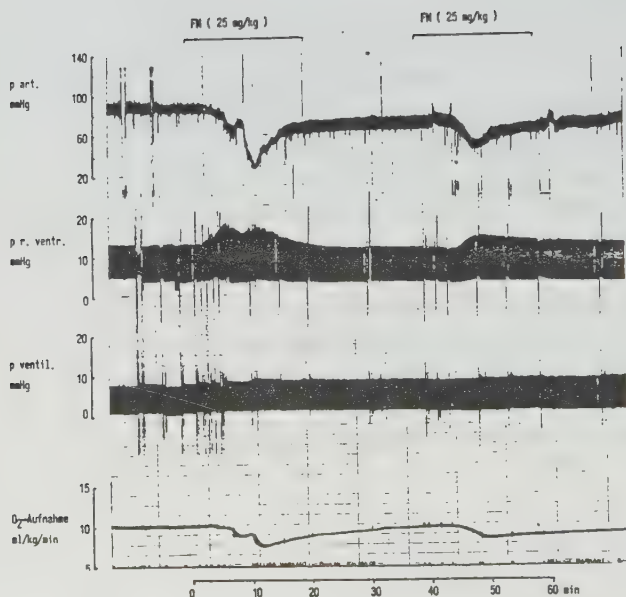


Abb. 6 Registrierung eines Doppelinfusionsversuches

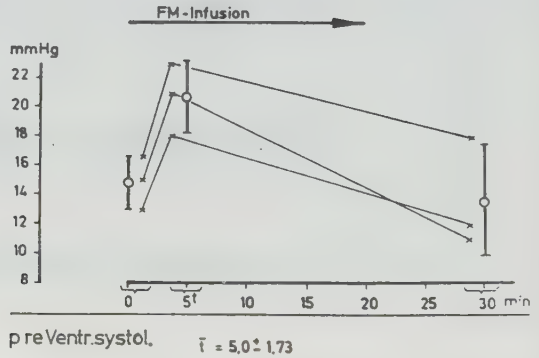
Im kleinen Kreislauf steigt der Druck im rechten Ventrikel um 40 % weniger entsprechend einer Signifikanz nach der Varianzanalyse von $p < 0,05$; der pulmonale Gefäßwiderstand steigt sogar nur auf $1/3$ der ersten Reaktion ($p < 0,01$). Der arterielle Druckabfall beträgt bei der zweiten Reaktion im Durchschnitt nur 50 % der vorherigen Reaktion, ist jedoch in der Varianzanalyse wegen der großen Streubreite der Einzelwerte nicht signifikant von der ersten Reaktion unterschieden. Das Herzzeitvolumen fällt um 30 %, zeigt jedoch ebenfalls wegen der Streubreite der Einzelwerte keinen signifikanten Unterschied bei Zugrundelegung der Absolutwerte. Die Frequenz bleibt konstant.

O_2 -Aufnahme und $AVDO_2$ fallen um die Hälfte weniger ($p < 0,05$ für die O_2 -Aufnahme), und es zeigt sich keinerlei zunehmende Tendenz im Sinne einer Hypoxämie bzw. Hyperkapnie, sondern eher eine weitere leichte Remission. Der pH bleibt konstant.

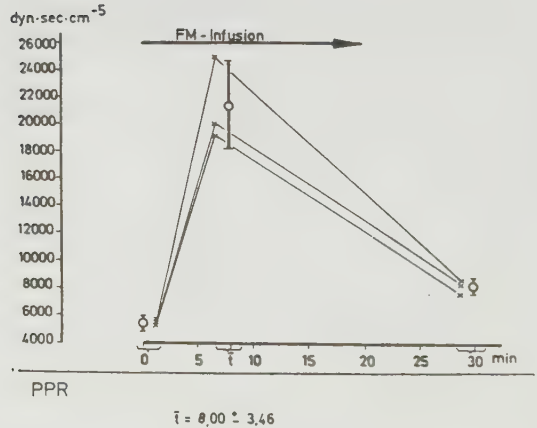
Abb. VI

O-Wert, Maximalwert und 30 Minuten-Wert bei Infusion von 25 mg/kg KG Fibrinmonomere in 20 Minuten.
1. Infusion.

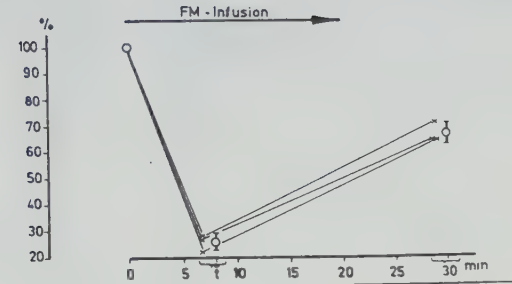
a) systolischer
Druck im rech-
ten Ventrikel



b) peripherer
pulmonaler
Gefäßwider-
stand



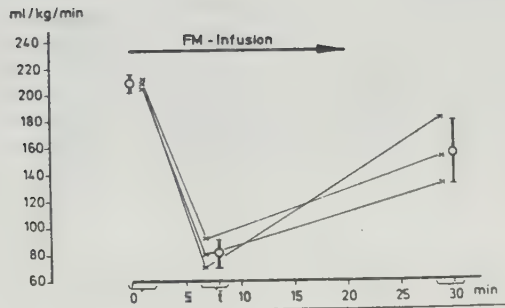
c) Conductance
in % des
Ausgangs-
wertes



Conductance

$$\bar{t} = 8,0 \pm 3,46$$

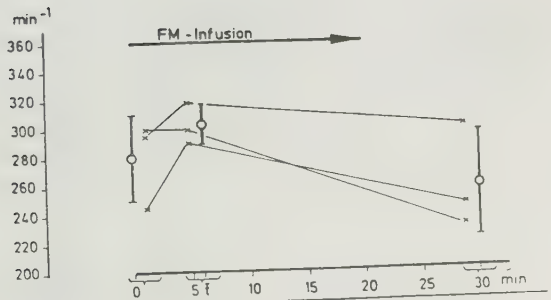
d) Herzzeit-
volumen



HZV

$$\bar{t} = 8,0 \pm 4,36$$

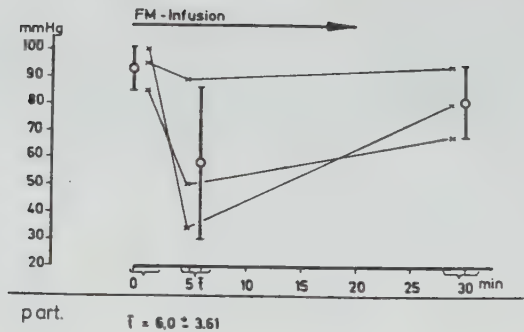
e) Herz-
frequenz



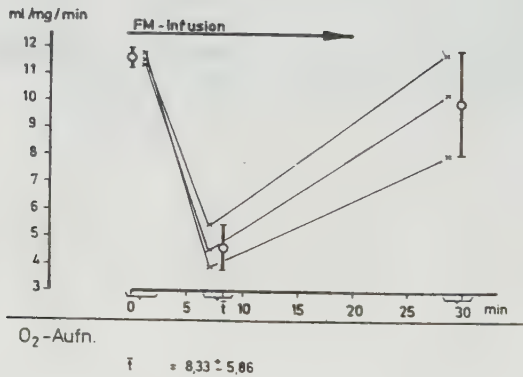
Frequenz

$$\bar{t} = 6,00 \pm 3,46$$

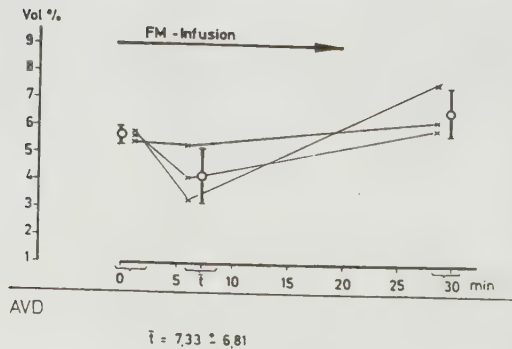
f) arterieller Druck



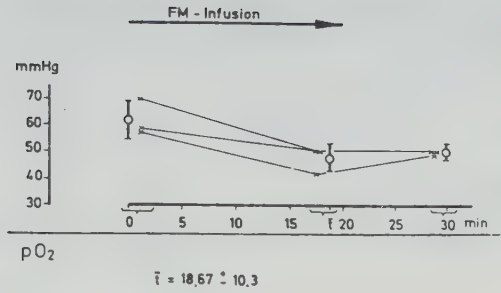
g) O_2 -Aufnahme



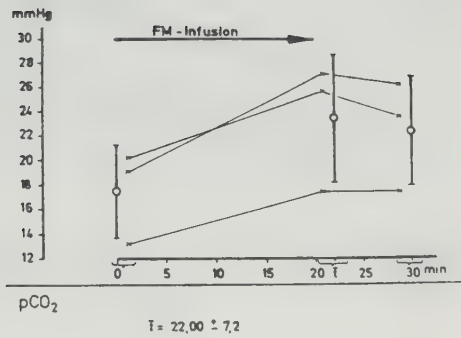
h) arterio-venöse Sauerstoff-differenz



i) pO_2



k) pCO_2



l) pH

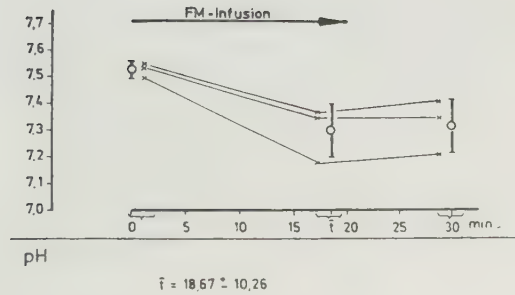
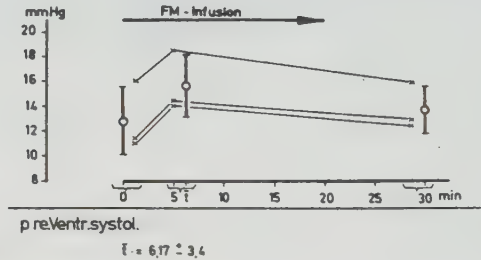


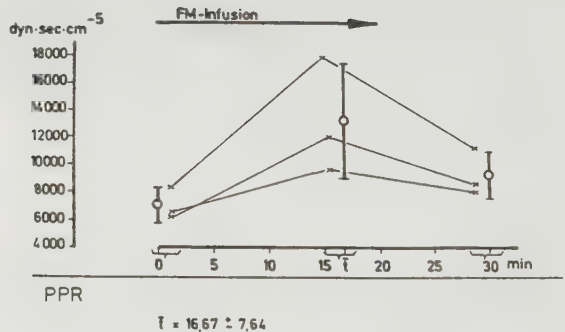
Abb. VII

O-Wert, Maximalwert und 30 Minutenwert bei Infusion von 25 mg/kg KG Fibrinmonomere in 20 Minuten.
2. Infusion.

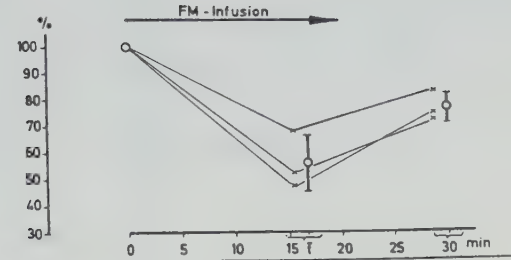
a) systolischer
Druck im rechten Ventrikel



b) peripherer
pulmonaler
Gefäßwider-
stand



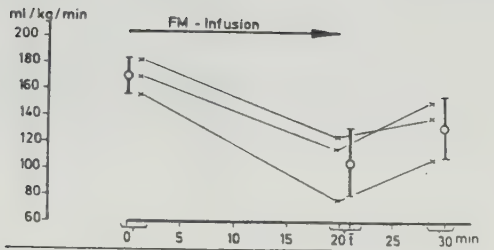
c) Conductance
in % des
Ausgangs-
wertes



Conductance

$$\bar{x} = 16,67 \pm 7,64$$

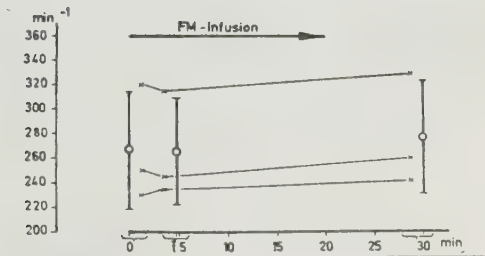
d) Herzzeit-
volumen



HZV

$$\bar{x} = 21,0 \pm 9,54$$

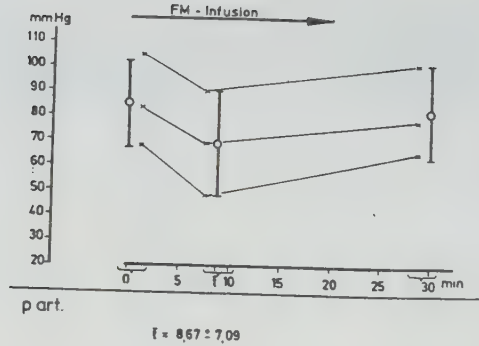
e) Herz-
frequenz



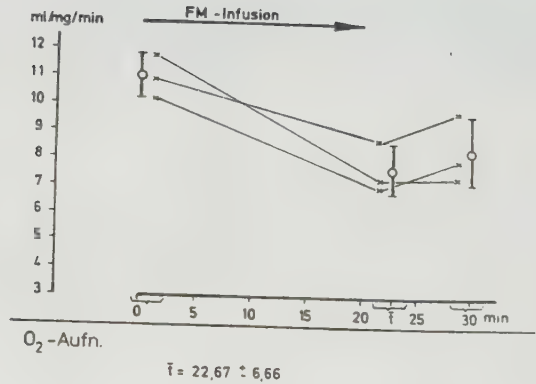
Frequenz

$$\bar{x} = 4,67 \pm 4,62$$

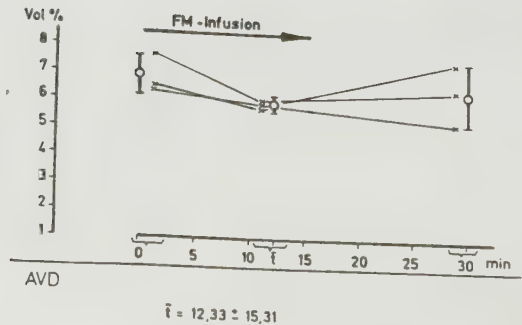
f) arterieller Druck



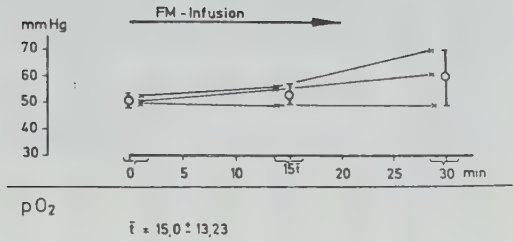
g) O₂-Aufnahme



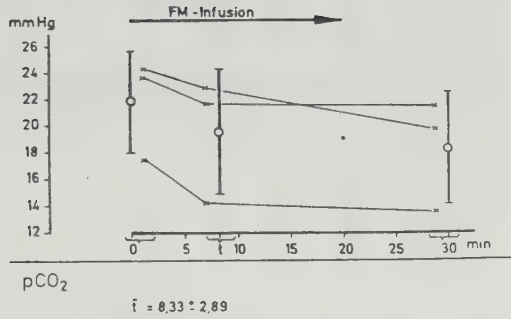
h) arterio-venöse Sauerstoff-differenz



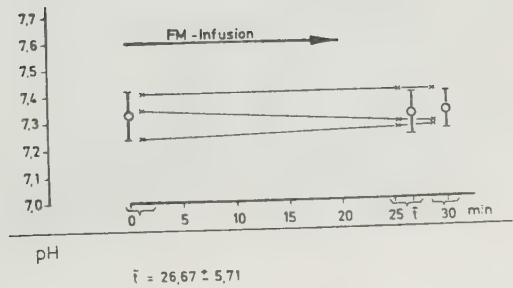
i) pO_2



k) pCO_2



l) pH



	steady state	max. Reaktion	Reaktion nach 30'	$\bar{t}$ max.	% max.	% 30'	n
p re. Ventr. syst. (mm Hg)	$14,8 \pm 1,8$	$20,7 \pm 2,5$	$13,7 \pm 3,8$	$5 \pm 1,7$	140	93	3
PPR (dyn. sec. cm ⁻⁵)	5464 ± 101	21438 ± 3140	8188 ± 551	$8 \pm 3,5$	392	150	3
Cond. (%)	100	$25,8 \pm 3,1$	$66,9 \pm 3,6$	$8 \pm 3,5$	26	67	3
HZV (ml/kg/min.)	$209 \pm 3,4$	81 ± 11	156 ± 23	$8 \pm 4,4$	39	75	3
O ₂ -Aufnahme (ml/mg/min.)	$11,6 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,8$	$10 \pm 1,9$	$8,3 \pm 5,9$	40	86	3
p art (-mm Hg)	93 ± 8	58 ± 28	81 ± 13	$6 \pm 3,6$	62	87	3
Frequenz (min. ⁻¹)	280 ± 30	303 ± 14	258 ± 37	$6 \pm 3,5$	108	92	3
AVD (Vol %)	$5,7 \pm 0,2$	$4,2 \pm 1$	$6,7 \pm 0,9$	$7,3 \pm 6,8$	74	118	3
pO ₂ (mm Hg)	62 ± 7	48 ± 5	51 ± 1	$18,7 \pm 10,3$	77	82	3
pCO ₂ (mm Hg)	$17,5 \pm 3,8$	$23,5 \pm 5,2$	$22,5 \pm 4,5$	$22 \pm 7,2$	134	129	3
pH	$7,53 \pm 0,03$	$7,30 \pm 0,10$	$7,32 \pm 0,1$	$18,7 \pm 10,3$			3

Tab.: VIII

6. Versuchsgruppe: Infusion von 25 mg/kg KG Fibrinmonomere in 20 Minuten
als erste Infusion.

	steady state	max. Reaktion	Reaktion nach 30'	$\bar{t}$ max.	% max.	% 30'	n
p re. Ventr. syst. (mm Hg)	$12,8 \pm 2,8$	$15,7 \pm 2,5$	$13,8 \pm 1,9$	$6,2 \pm 3,4$	123	108	3
PPR (dyn. sec. cm ⁻⁵)	7073 ± 1174	13174 ± 4207	9272 ± 1748	$16,7 \pm 7,6$	186	131	3
Cond. (%)	100	$55,6 \pm 10,6$	$76,6 \pm 5,4$	$16,7 \pm 7,6$	56	77	3
HZV (ml/kg/min.)	170 ± 14	105 ± 26	132 ± 23	$21 \pm 9,5$	62	78	3
O ₂ -Aufnahme (ml/mg/min.)	$11,0 \pm 0,8$	$7,7 \pm 0,9$	$8,4 \pm 1,3$	$22,7 \pm 6,7$	70	76	3
p art (mm Hg)	85 ± 19	69 ± 21	83 ± 19	$8,7 \pm 7,1$	81	98	3
Frequenz (min. ⁻¹)	267 ± 47	265 ± 44	277 ± 47	$4,7 \pm 4,6$	99	104	3
AVD (Vol %)	$6,9 \pm 0,7$	$5,9 \pm 0,1$	$6,4 \pm 1,1$	$12,3 \pm 15,3$	86	93	3
PO ₂ (mm Hg)	51 ± 1	53 ± 4	60 ± 11	$15 \pm 13,2$	104	118	3
pCO ₂ (mm Hg)	$21,9 \pm 3,8$	$19,6 \pm 4,7$	$18,3 \pm 4,2$	$8,3 \pm 2,9$	90	84	3
pH	$7,33 \pm 0,09$	$7,32 \pm 0,08$	$7,33 \pm 0,07$	$26,7 \pm 5,7$			3

Tab.: IX 6. Versuchsgruppe: Infusion von 25 mg/kg KG Fibrinmonomere in 20 Minuten
als zweite Infusion.

d) Zusammenfassung der Infusionsversuche

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Infusion von 1,25 mg/kg/KG/Min. Fibrinmonomere über 20 Minuten eine Druckerhöhung im rechten Ventrikel hervorruft, die mit einer Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes einhergeht. Diese Reaktion tritt im Vergleich zu den Vorversuchen verzögert ein, zeigt jedoch eine deutlich stärkere Ausprägung. Entsprechend diesen Veränderungen in der Lungenstrombahn reagiert der Gesamtkreislauf mit einem Abfall des arteriellen Druckes, vermindertem Herzzeitvolumen und Frequenzanstieg. Auch hierbei ergeben sich deutlichere Reaktionen als bei den Vorversuchen. Nach einer Zeitverzögerung von ca. 10 Minuten treten etwa gleichzeitig Hypoxämie und Hyperkapnie auf.

Mit Antihistaminika vorbehandelte Tiere zeigen keine signifikanten Veränderungen des Reaktionsablaufes im Vergleich zu den unbehandelten Tieren. Erhalten die Tiere unmittelbar nach der ersten Infusion noch einmal dieselbe Menge Fibrinmonomere in derselben Zeit, so zeigen die Tiere bei diesem Infusionsmodus im pulmonalen Kreislauf signifikant geringere Reaktionen. Auch im großen Kreislauf sind die Reaktionen deutlich vermindert im Vergleich mit der ersten Infusion. Hypoxämie und Hyperkapnie treten bei der zweiten Reaktion nicht auf. Die Reaktionen setzen im Durchschnitt verzögert ein. Die Reversibilität erscheint etwas geringer.

e) Pathologie

Bei den vorliegenden in Formalin fixierten Präparaten ist eine differenzierende histologische Aussage nicht möglich. Sowohl bei den Tieren, die lediglich Urea und Fibrinogen erhielten, als auch bei den Tieren, die Fibrinmonomere erhielten, zeigten sich in den Lungen histologisch einzelne intravasale Fibrinpräzipitate,

ein regional unterschiedlich ausgeprägtes interstitielles und alveoläres Ödem und einzelne herdförmige Atelektasen.

Möglicherweise wäre nach Alkoholfixierung im Sinne einer Parakoagulation (Bleyl, 1978)³⁾ ein aussagekräftigerer quantitativer Nachweis intravasaler Fibrinpräzipitate möglich gewesen.

f) Thrombocytenzahl

Bei sechs Tieren wurden zweimal vor Versuchsbeginn und jeweils nach fünf, zehn, fünfzehn, zwanzig und dreißig Minuten Thrombocyten gezählt. Die Thrombocytenzahlen blieben bei fünf Tieren konstant. Bei einem Tier war ein kontinuierlicher Abfall über den Versuchsablauf zu verzeichnen, der direkt mit dem Abfall des Hämatokrits korrelierte (Abb. 7).

$Y = A + Bx$
 $A = 16.7568327083$
 $B = 0.833921788674$
 $R-SQUARE = 0.748852078756$
 $RES ERROR 1.35467678925$
 $MAX(ABS(RESIDUAL)) 2.86881622928$

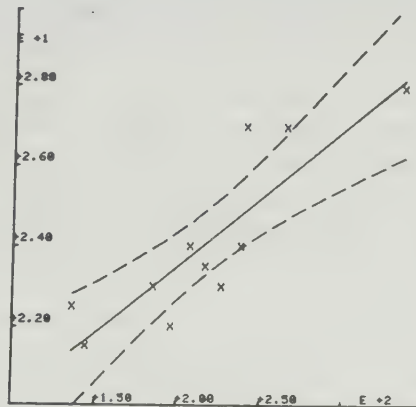


Abb. 7 Korrelation zwischen Abfall der Thrombocyten zum Abfall des Hämatokrits

Daraus läßt sich schließen, daß keine massive Thrombocytenaggregation zu der Reaktion geführt hat, sondern daß für die Wirkung primär die Fibrinmonomere in der Lungenstrombahn verantwortlich waren.

g) Harnstoffkonzentration

Die Harnstoffwerte stiegen bei den Tieren durch die Infusion bedingt im Mittel um ca. 100 % des Ausgangswertes an, erreichen jedoch maximal nur 126 mg%.

V. Diskussion

Mit den oben beschriebenen Versuchsreihen wird die quantitative Bedeutung der Fibrinierung der Lungenstrombahn für die Perpetuierung eines Schockgeschehens und für die Schocklungenpathogenese bestätigt.

Es konnte dargestellt werden, daß eine Fibrinmonomermenge, die ca. 20 % des Gesamtfibrinogens des Kaninchens entspricht (Müller-Berghaus, 1976)²¹⁾, in der Lage ist, eine pulmonale Hypertension mit Auswirkung auf den Gesamtkreislauf und Zeichen einer sekundären Schocksymptomatik in der peripheren Strombahn hervorzurufen.

Durch intravenöse Applikation von Fibrinmonomeren entsteht eine hämodynamische Reaktion bei den Versuchstieren, die je nach Menge und Infusionsdauer der Fibrinmonomere von einer reversiblen pulmonalen Hypertension bis hin zum akuten Rechtsherzversagen führt.

Die Reaktion beginnt ohne große zeitliche Verzögerung unmittelbar nach Beginn der Injektion/Infusion primär mit einem steilen Anstieg des Druckes im rechten Ventrikel. Konsekutiv fallen das HZV und der arterielle Druck ab, die Herzfrequenz steigt, die O₂-Aufnahme des Gesamtorganismus fällt entsprechend dem HZV ab.

Der Abfall der AVDO₂ ist wahrscheinlich auf die kritische Senkung des arteriellen PO₂ zurückzuführen und/oder auf eine vermehrte Perfusion funktioneller oder anatomischer arteriovenöser Shunts^{19) 24)}. Es findet sich eine leichte Hypoxämie und Hyperkapnie nach einer zeitlichen Verzögerung von ca. 20 Minuten. Diese akuten Veränderungen sind (mit Ausnahme der Tiere, die die Fibrinmonomere im Bolus erhielten) nach einiger Zeit reversibel. Diese Reaktion läßt sich weder durch das Lösungsmittel der Fibrinmonomere, Urea, noch durch Fibrinogen auslösen, so daß sie spezifisch auf Fibrinmonomere zurückzuführen ist.

Als Mechanismen für diesen primär pulmonal induzierten Reaktionsablauf ist eine Verlegung der pulmonalen Strombahn oder eine pulmonale Vasokonstriktion denkbar. Eine Verlegung durch Plättchenaggregate dürfte ausscheiden, da bei den Versuchstieren während des überwachten Versuchsablaufes kein relevanter Thrombocytenabfall festzustellen war (vgl. auch N e u h o f , 1974)²³⁾. Es ist anzunehmen, daß die beschriebene Reaktion auf einer Verlegung einer erheblichen Zahl von Lungenkapillaren durch Fibrin-Präzipitate zurückzuführen ist. Durch einen solchen mechanischen Vorgang kann es zu einer akuten Perfusions-Ventilations-Verteilungsstörung kommen mit einer Zunahme des funktionellen Shuntvolumens und einer konsekutiven arteriellen Hypoxie. Unter dieser Voraussetzung erscheint qualitativ die Möglichkeit gegeben, daß im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie (L a s c h , 1975)¹⁶⁾ die Fibrinierung der Lungenstrombahn ausreichen könnte, um eine sekundäre Schocksymptomatik zu induzieren und zu perpetuieren¹³⁾. Die Fibrinierung der Lungenstrombahn könnte somit über Reversibilität oder Irreversibilität eines Schockablaufs entscheiden.

Bei den akuten Injektionen (Bolus, 10 Sekunden, 20 Sekunden) besteht eine deutlichere Korrelation zwischen der pro Zeiteinheit applizierten Fibrinmonomermenge und dem Ausmaß der pulmonal hypertensiven Wirkung. Gleiche Mengen Fibrinmonomere jedoch über einen wesentlich längeren Zeitraum verabreicht (20 Minuten), rufen im Prinzip gleiche Veränderungen bzw. im Ausmaß noch deutlich stärkere Reaktionen hervor.

Bei langsamer Fibrinmonomerinfusion dagegen fiel bei Wiederholung der exakt gleichen Applikation die Reaktion auf die zweite Infusion nur noch halb so stark aus.

Diesen Verlauf und die Reversibilität des pulmonalen Widerstandsanstieges könnte man aus der lokalen und systemischen Fibrinolyse als Kompensationsmechanismus interpretieren.

Nach Heene, Lasch und Matthias, 1976^{12) 14)} ist die Beseitigung von Mikrothromben primär durch die lokale Aktivierung des Fibrinolysesystems möglich. Unter Hypoxiebedingungen setzt die Gefäßwand vorwiegend im venulären Bereich fibrinolytische Aktivatoren aus dem Endothel frei, die das mit den Fibrindepositionen kopraezipitierte Plasminogen in Plasmin umwandeln und so eine lokale Fibrinolyse bewirken. Die Fibrinspaltprodukte werden dann aus der pulmonalen Zirkulation in die Makrozirkulation ausgeschwemmt (Sherry, 1968)²⁷⁾. Die weitere Eliminierung wird dann vom Retikuloendothelialen System übernommen (Bleyl, 1969⁵⁾, Lee, 1962¹⁷⁾, Müller-Berghaus, 1969²⁰⁾, Sherman, 1975²⁶⁾).

Auch Granulocyten werden in der pulmonalen Strombahn für die lokale Elimination zirkulierender Fibrinogen-Fibrinmonomer-Komplexe diskutiert³⁾.

Nach Büsing und Bleyl, 1977⁹⁾ ist das fibrinolytische Potential der Lungenstrombahn im Schock nach ca. 48 Stunden erschöpft, so daß sich im Verlauf einer disseminierten intravasalen Gerinnung hochpolymere Mikrothromben bilden.

Von Busch, Lindquist und Saldeen, 1973¹⁰⁾ konnte nachgewiesen werden, daß unter AMCA als Fibrinolysehemmstoff während einer durch Thrombin induzierten intravasalen Gerinnung eine respiratorische Insuffizienz bei den Versuchstieren auftritt.

Die Reversibilität der pulmonalen Reaktionen könnte bei den oben beschriebenen Versuchsreihen auf diese fibrinolytische Mechanismen zurückzuführen sein, wobei bei den Doppelinfusionen anzunehmen ist, daß die Fibrinolyse nach einer gewissen Zeit durch die erste Infusion bereits aktiviert worden ist, und es dadurch bei der zweiten Infusion zu einem rascheren Abbau der Fibrinmonomerkomplexe kommt.

Die beschriebenen Reaktionen in der Lungenstrombahn könnten allerdings auch auf einer Veränderung des pulmonalen Gefäßtonus beruhen. Eine über Serotonin oder Histamin mediierte Reaktion konnte in den vorliegenden Untersuchungen durch die Gabe entsprechender Antagonisten praktisch ausgeschlossen werden. Auch eine Release-Reaktion aus aggregierten Thrombocyten erscheint kaum möglich, da eine signifikante Verminderung der zirkulierenden Blutplättchen nicht auftritt und auch im histologischen Präparat kaum Aggregate in den Kapillaren nachweisbar sind. Dieser Befund deckt sich mit Befunden von Lindquist und Saldeen, 1973¹⁰⁾.

Dennoch ist eine direkte und unmittelbare Wirkung von Fibrinmonomeren oder deren Spaltprodukten auf die Regulationsmechanismen der pulmonalen Vasomotorik nicht auszuschließen. Einen Hinweis auf derartige Mechanismen zeigen die Befunde von Luterma n, Manwaring und Currer, 1977¹⁸⁾, die mit reinem Fibrin-spaltprodukt D in einer Konzentration von ca. 100 µg/ml Blut eine wahrscheinlich direkte Schädigung des pulmonalen Endothels mit einer akuten respiratorischen Insuffizienz erzeugen konnten. Darüber hinaus gibt es auch Hinweise, daß Fibrinopeptide (A u. B) eine pulmonale hypertensive Reaktion auslösen können (Bayley, Clements und Osbahr, 1967)²⁾.

Eine weitere Abklärung der Interaktion von Fibrinmonomeren, deren Spaltprodukten sowie der Induktion der lokalen pulmonalen Fibrinolyse und der pulmonalen Vasomotorik muß künftigen Untersuchungen vorbehalten bleiben.

VI. Zusammenfassung

Zur Untersuchung der Wirkung von Fibrinmonomeren auf die Hämodynamik der Lungenstrombahn und des Gesamtkreislaufes wurden in mehreren Versuchsreihen Kaninchen Fibrinmonomere in unterschiedlichen Dosen und Zeiteinheiten intravenös appliziert.

Es konnte gezeigt werden, daß unmittelbar nach Injektion der Fibrinmonomere eine akute pulmonale Hypertension mit konsekutiven Veränderungen im Gesamtkreislauf auftritt, die durch Injektion von Fibrinogen bzw. der Trägersubstanz (3 m Urea) nicht hervorzurufen ist. Je nach Menge von Fibrinmonomer pro Zeiteinheit kommt es zu einem akut letalen Verlauf oder zu dosisabhängigen Reaktionen.

Nach zweimaliger Applikation derselben Menge Fibrinmonomere über den gleichen Zeitraum fällt die zweite Reaktion signifikant schwächer aus.

Mit Antihistaminika vorbehandelte Tiere zeigen gleiche Reaktionen auf Fibrinmonomere wie unbehandelte Tiere.

Ein mit der pulmonalen Reaktion korrelierter Thrombocytenabfall tritt bei den Versuchstieren nicht auf.

Als Reaktionsmechanismus wird eine Verlegung der pulmonalen Strombahn durch Fibrinmonomerpräzipitate selbst oder eine spezifische Vasokonstriktion auf Fibrinmonomere oder deren Spaltprodukte diskutiert.

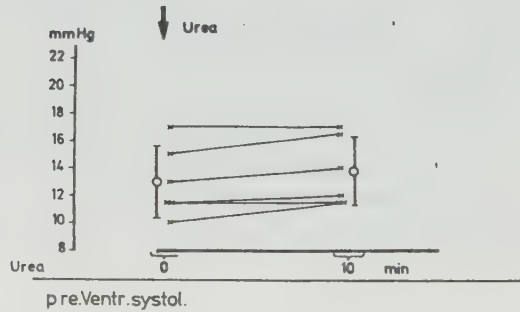
VII. A N H A N G

Graphische und tabellarische Darstellung der Null-Versuche

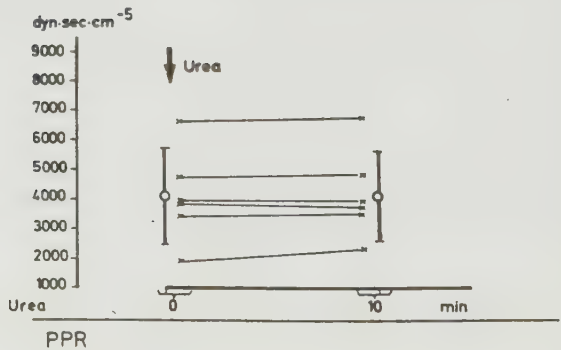
Abb. I

Vor und 10 Minuten nach Injektion von 2 ml 3 m Urea

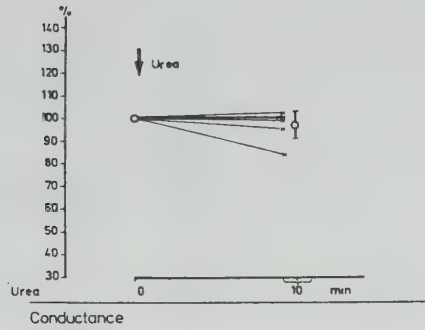
a) systolischer
Druck im rech-
ten Ventrikel



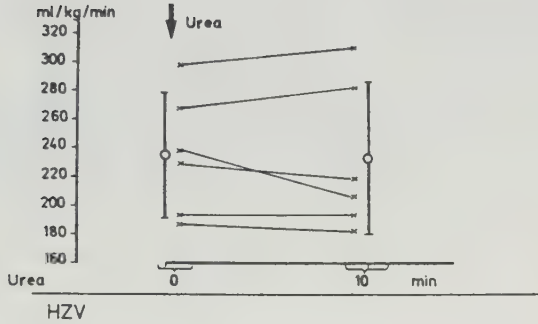
b) peripherer
pulmonaler
Gefäßwider-
stand



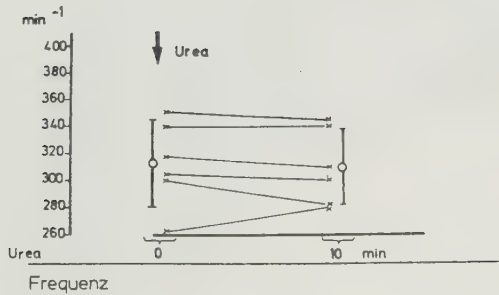
c) Conductance
in % des
Ausgangs-
wertes



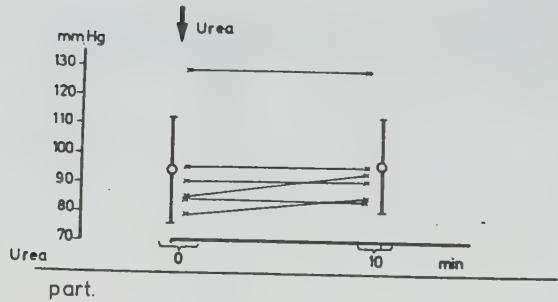
d) Herzzeit-
volumen



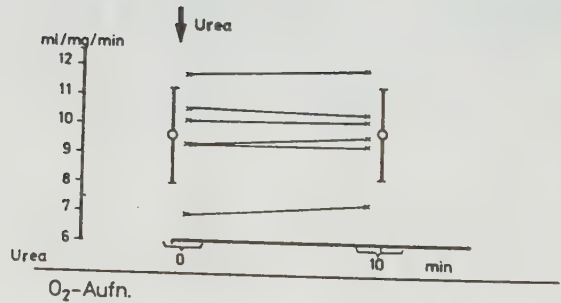
e) Herz-
frequenz



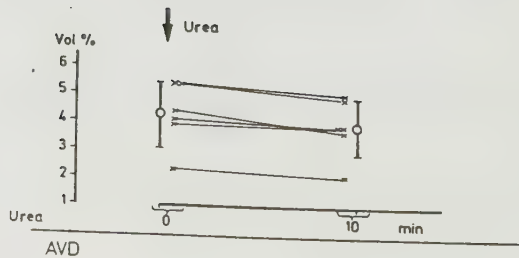
f) arterieller
Druck



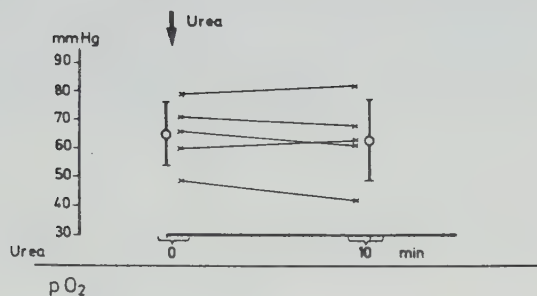
g) O_2 -Aufnahme



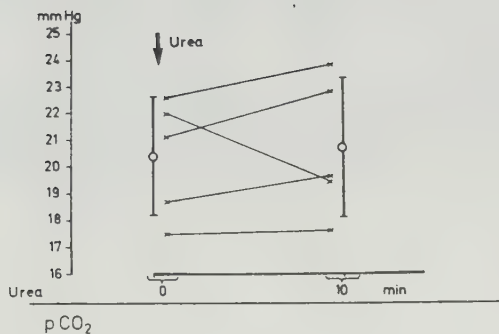
h) arterio-
venöse
Sauerstoff-
differenz



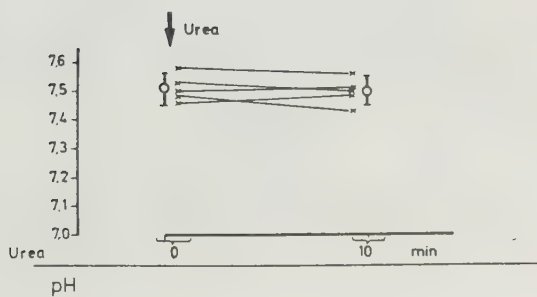
i) pO_2



k) pCO_2



l) pH



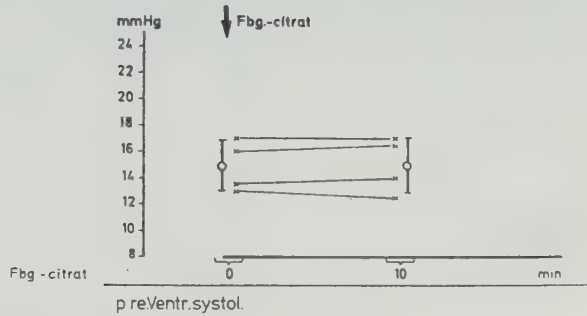
	steady state	Reaktion nach 10'	%	n
p re. Ventr. syst. (mm Hg)	13 ± 2,6	13,8 ± 2,5	106	6
PPR (dyn. sec. cm ⁻⁵)	4059 ± 1560	4131 ± 1482	102	6
cond. (%)	100	97 ± 6	97	6
HZV (ml/kg/min.)	235 ± 43	233 ± 53	99	6
O ₂ -Aufnahme (ml/mg/min.)	9,6 ± 1,6	9,8 ± 1,5	102	6
p art. (mm Hg)	94 ± 18	96 ± 16	102	2
Frequenz (min. ⁻¹)	313 ± 32	310 ± 28	99	6
AVD (Vol %)	4,3 ± 1,2	3,9 ± 1,0	91	6
pO ₂ (mm Hg)	65 ± 11	63 ± 14	97	4
pCO ₂ (mm Hg)	20,3 ± 2,2	20,7 ± 2,6	102	4
pH	7,51 ± 0,05	7,50 ± 0,05		4

Tab.: I Null-Versuchsreihe: 2 ml 3 m Urea in 2 Minuten.

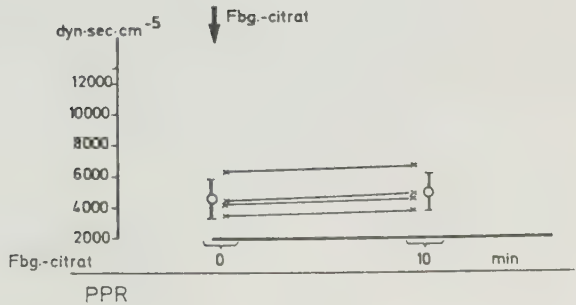
Abb. II

Vor und 10 Minuten nach Injektion von 10 mg/kg KG
Fibrinogen in Na_3 -citrat

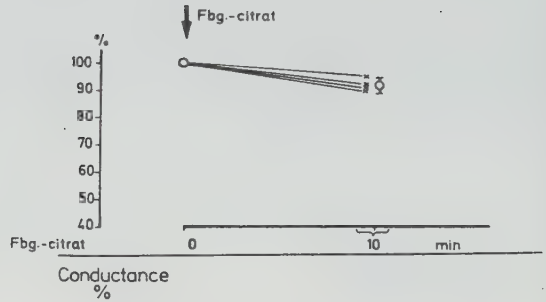
a) systolischer
Druck im rech-
ten Ventrikel



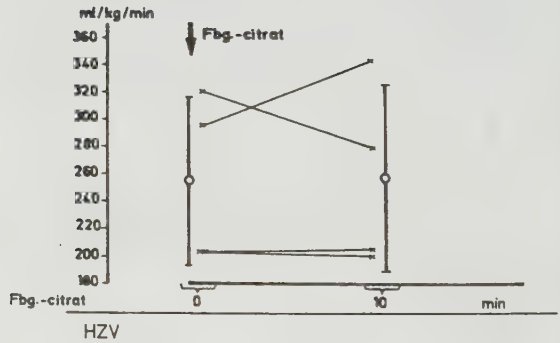
b) peripherer
pulmonaler
Gefäßwider-
stand



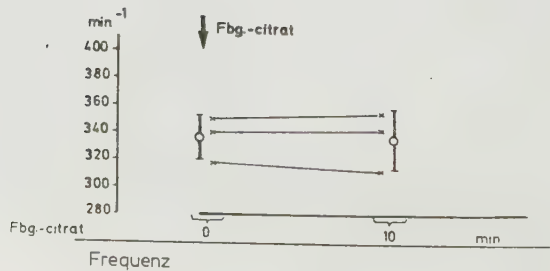
c) Conductance
in % des
Ausgangs-
wertes



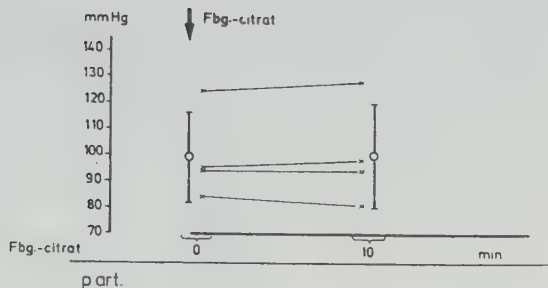
d) Herzzeit-
volumen



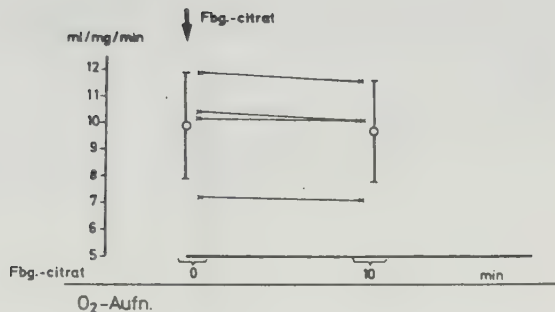
e) Herzfrequenz



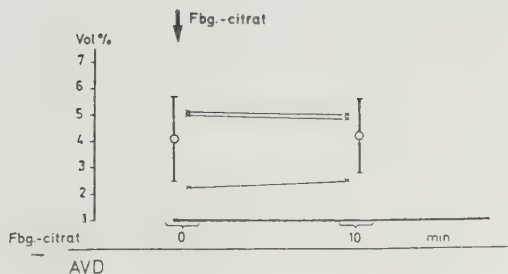
f) arterieller Druck



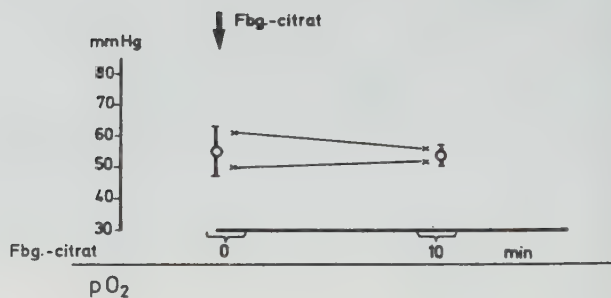
g) O₂-Aufnahme



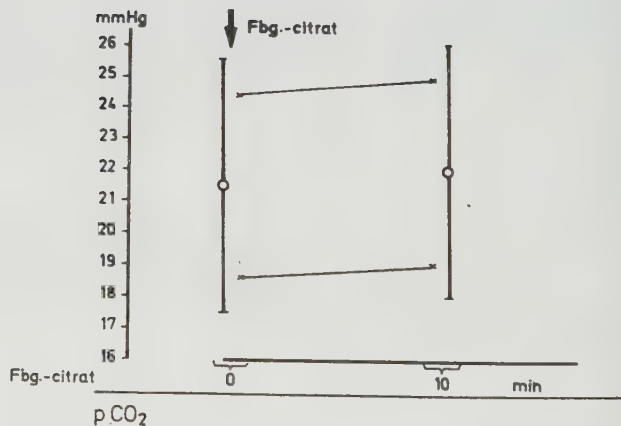
h) arterio-venöse Sauerstoff-differenz



i) pO_2



k) pCO_2



l) pH

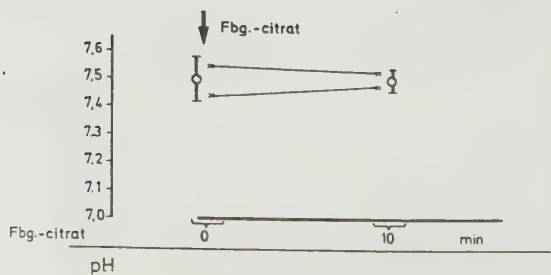
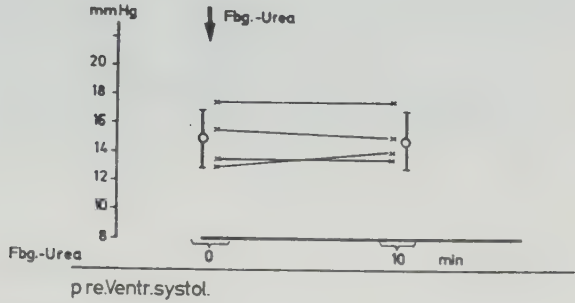


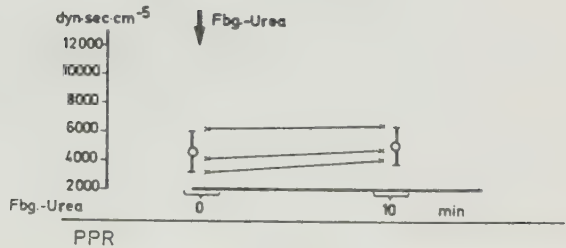
Abb. III

Vor und 10 Minuten nach Injektion von 10 mg/kg KG
Fibrinogen in $\text{Na}_3\text{-citrat}$ und Urea

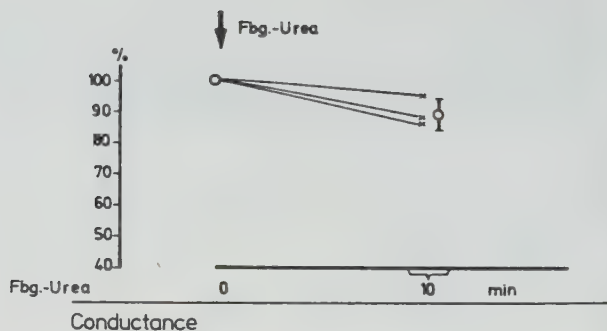
- a) systolischer
Druck im rech-
ten Ventrikel



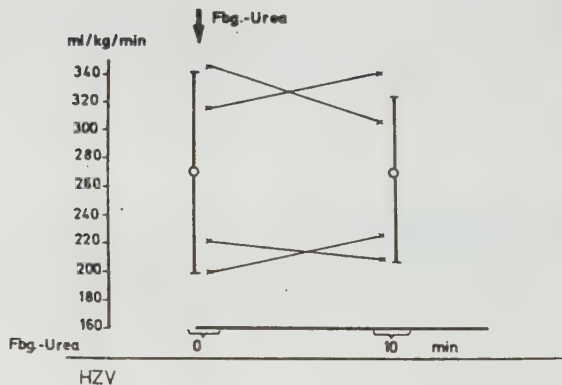
- b) peripherer
pulmonaler
Gefäßwider-
stand



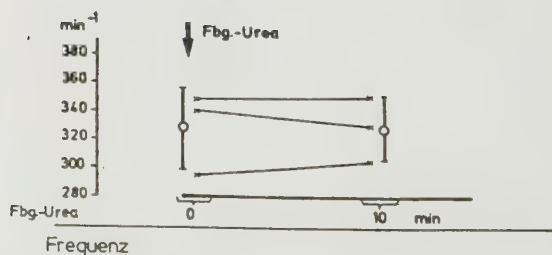
c) Conductance
in % des
Ausgangs-
wertes



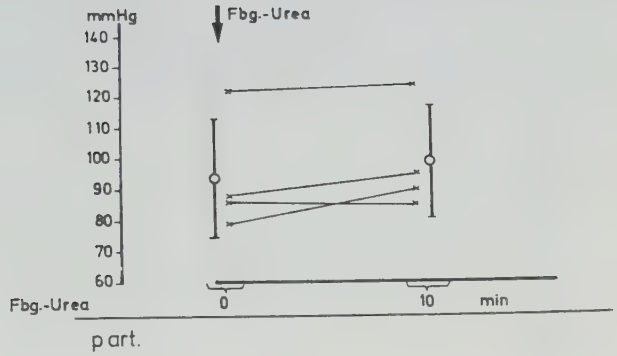
d) Herzzeit-
volumen



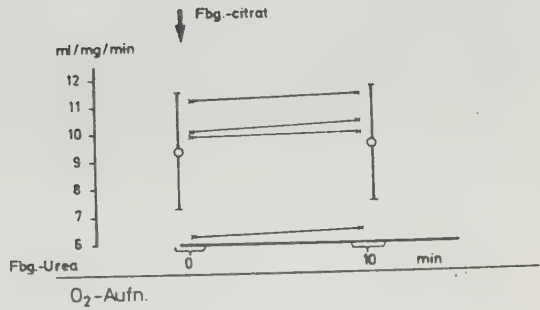
e) Herzfrequenz



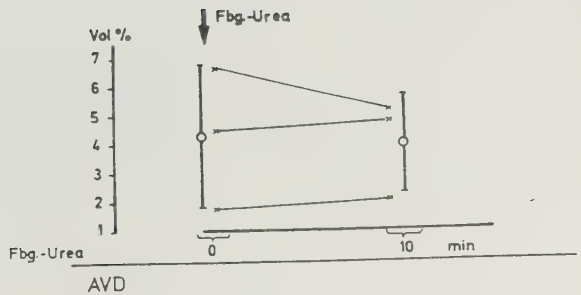
f) arterieller
Druck



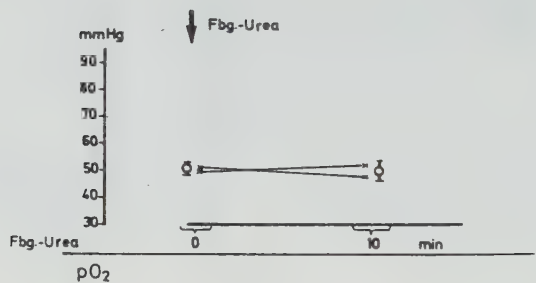
g) O_2 -Aufnahme



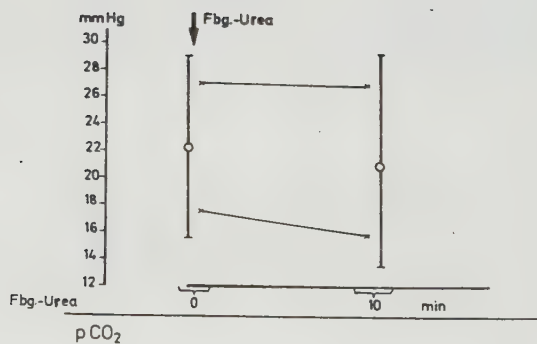
h) arterio-
venöse
Sauerstoff-
differenz



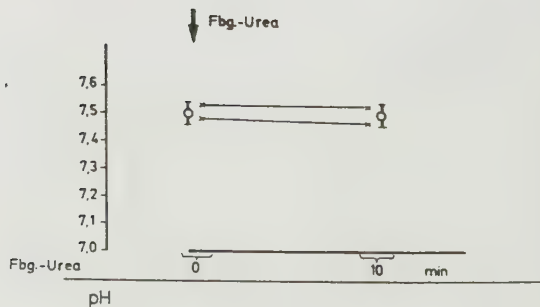
1) pO_2



k) pCO_2



l) pH



	steady state	Wert nach 10'	%	n
p re. Ventr. syst. (mm Hg)	14,9 ± 1,9	15,0 ± 1,8	101	8
PPR (dyn. sec. cm ⁻⁵)	4651 ± 1173	4652 ± 1332	100	8
cond. (%)	100	102 ± 17	102	8
HZV (ml/kg/min.)	263 ± 62	264 ± 61	100	8
O ₂ -Aufnahme (ml/mg/min.)	9,7 ± 1,9	9,7 ± 1,9	100	8
p art (mm Hg)	97 ± 17	99 ± 17	102	8
Frequenz (min. ⁻¹)	332 ± 21	332 ± 19	100	6
AVD (Vol %)	3,9 ± 1,3	3,9 ± 1,3	100	8
pO ₂ (mm Hg)	53 ± 6	52 ± 3	98	4
pCO ₂ (mm Hg)	21,9 ± 4,6	21,7 ± 5,1	99	4
pH	7,50 ± 0,05	7,50 ± 0,03		4

Tab.: II Null-Versuchsreihe: 10 mg/kg KG Fibrinogen in Na₃-citrat
in 20 Sekunden und 10 mg/kg KG Fibrinogen
in Na₃-citrat und 6 m Urea in 20 Sekunden

Aus technischen Gründen konnten die Blutgase bei den Nullversuchstieren wie auch bei anderen Versuchsgruppen nicht bei allen Tieren gemessen werden.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AHNEFELD, F. W., C. Burri, W. Dick und M. Halmágyi:
Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie, 5,
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 123 (1974)
2. BAYLEY, T., J. A. Clements, A. J. Osbahr:
Pulmonary and Circulatory Effect of Fibrinopeptids,
Circulation Research Volume XXI, 469 - 485 (1967)
3. BLEYL, U.: Hämostase und Schocklunge, Szenarium
Schocklunge, Verh. dtsch. Ges. Path., 39 - 54 (1978)
4. BLEYL, U.: Pathomorphologie und Pathogenese des
Atemnotsyndroms, Verh. dtsch. Ges. Path., 55, 39 -
72 (1971)
5. BLEYL, U., W. Kuhn und H. Graeff: Retikuloendo-
theliale Clearance intravasaler Fibrinmonomere
in der Milz, Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica,
Stuttgart 22, 87 - 100 (1969)
6. BLEYL, U. und J. A. Rossner: Ultrastruktur der kugel-
förmigen hyalinen Mikrothromben (sog. Globuli) beim
Menschen, Verh. dtsch. Ges. Path., 59, 465 (1975)
7. BLEYL, U., H. Sebening und W. Kuhn: Morphologischer
Nachweis von Fibrinmonomeren im histologischen Schnitt,
Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica, Stuttgart 22,
68 - 86 (1969)
8. BLOMBÄCK, B. and M. Blombäck: Arkiv Kemi 10, 415
(1956)
9. BÜSING, C. M., U. Bleyl: Plasminogen Activator Activity
of Pulmonary Vessels in Shock, Thrombosis Research 11,
285 - 295 (1977)

10. BUSCH, C., O. Lindquist und T. Saldeen: Wirkung von Defibrinogenierung, Leukopenie und Thrombocytopenie auf durch Infusion von Thrombin und AMCA erzeugte Lungeninsuffizienz beim Hund, Neue Aspekte der Trasylol Therapie 6, 43 - 62 (1973)
11. GLINZ, W.: Mikrozirkulation in der Lunge, Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie, 5, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 112 - 122 (1974)
12. HEENE, D. L., H. G. Lasch und F. R. Matthias: Gerinnungsstörungen und Verbrauchskoagulopathie bei polytraumatisierten Patienten, Intensivbehandlung 1, 42 - 48 (1976)
13. HEENE, D. L. und H. G. Lasch: Klinische Aspekte der Mikrozirkulationsstörungen unter besonderer Berücksichtigung des Schocks, H. Meesen: Mikrozirkulation / Microcirculation, Handbuch der Allgemeinen Pathologie III/7, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 889 - 975 (1977)
14. HEENE, D. L. und F. R. Matthias: Hämostasestörungen im Schock, Szenarium Schocklunge, Verh. dtsh. Ges. Path., 103 - 111 (1978)
15. HESEBY, R. M. und N. U. Bang: Fibrinogen, N. U. Bang, F. K. Beller, E. Deutsch und E. F. Mammen: Thrombosis and Bleeding Disorders, Thieme VI, 223 - 246 (1971)
16. LASCH, H. G.: Verbrauchskoagulopathie - Ursache oder Folge von Blutungen, Med. Welt, 26, 15, 697 - 703 (1975)
17. LEE, L.: Reticuloendothelial Clearance of Circulating Fibrin in the Pathogenesis of the Generalized Shwarthman Reaction, J. Exp. Med., 115, 1065 - 1082 (1962)

18. LUTERMAN, A., D. Manwaring, P. W. Curren: The Role of Fibrinogen Degradation Products in the Pathogenesis of the Respiratory Distress Syndrome, Surgery 82, 5, 703 - 709 (1977)
19. MITTERMAYER, C., W. Vogel, H. Burchardi, H. Birzle, K. Wiemers und W. Sandritter: Pulmonale Mikrothrombose-
rung als Ursache der respiratorischen Insuffizienz bei Verbrauchskoagulopathie (Schocklunge), Deutsche Medizinische Wochenschrift, 40, 1999 - 2002 (1970)
20. MÜLLER-BERGHAUS, G.: Zur Pathophysiologie der Verbrauchskoagulopathie, Bibl. haemat. No. 32, 257 - 269, Karger, Basel, New York (1969)
21. MÜLLER-BERGHAUS, G., I. Mahn, G. Köveker and F. D. Maul: In Vivo Behaviour of Homologous Urea-Soluble ^{131}J -Fibrin and ^{125}J -Fibrinogen in Rabbits: the Effect of Fibrinolysis Inhibition, British Journal of Haematology, 33, 61 - 79 (1976)
22. NEUHOF, H.: Die Sauerstoffaufnahme des Organismus im hämorrhagischen Schock in Beziehung zu Veränderungen der Hämodynamik und Hämostase, Habilitationsschrift, Gießen 1970
23. NEUHOF, H. und H. G. Lasch: Hämostase und Mikrozirkulation - der Einfluß intravasaler Gerinnungsvorgänge auf den Schockverlauf, Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie, 5, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 65 - 75 (1974)
24. NEUHOF, H. und H. G. Lasch: Pathomechanismen der Mikrozirkulation im Schock, Med. Welt 23, 1057 - 1061 (1972)

25. REMMELE, W. und U. Goebel: Pathomorphologie der Schocklunge, Klin. Wschr. 51, 1, 25 - 36 (1973)
26. SHERMAN, L. A., S. Harwig and J. Lee: In Vitro Formation and in Vivo Clearance of Fibrinogen: Fibrin Complexes, J. Lab. Clin. Med. 86, 1, 100 - 111 (1975)
27. SHERRY, S.: Fibrinolysis, Annual Review of Medicine 19, 247 - 268 (1968)
28. WICHERT, P. v.: Die Schocklunge, Med. Klin. 74, 1 - 8 (1979)
29. WOLF, H. and H. Neuhof: The Role of Microembolism on the Genesis of Shock Lung. Current Topics in Critical Care Medicine, Vol. 3, 2 - 9, Karger, Basel (1977)

Lebenslauf

Am 27. August 1951 wurde ich als zweites Kind der Eheleute Georg und Anna Maria Schwahn, geb. Zimmermann in Weinheim/Bergstraße geboren.

1958 wurde ich in die Grundschule in Obermengelbach/Waldmichelbach eingeschult. Im Anschluß besuchte ich ab Ostern 1963 für ein Jahr die Realschule in Waldmichelbach und wechselte Ostern 1964 in das Gymnasium Waldmichelbach über. Am 18. Juni 1971 legte ich hier im neusprachlichen Zweig mein Abitur ab.

Zum Wintersemester 1971/72 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Gießen. Nach dem Sommersemester 1972 legte ich hier das Vorphysikum, nach dem Sommersemester 1973 das Physikum entsprechend der Übergangsordnung der AO ab. Die drei Abschnitte der ärztlichen Prüfung nach der AO bestand ich am 30. August 1974, am 26. August 1976 und am 13. Oktober 1977.

Im Sommer 1975 führte ich eine Auslandsfamulatur in Japan an der Keio University Tokyo durch.

Am 4. November 1977 erhielt ich meine Approbation als Ärztin.

Seit 14. November 1977 bin ich als Assistenzärztin in der Chirurgischen Universitätsklinik Gießen tätig.

Für die Überlassung des Promotionsthemas
möchte ich Herrn Prof. Dr. med. H. Neuhof,
für die Betreuung bei dessen Ausarbeitung
Herrn Dr. med. H. Wolf herzlich danken.
Desweiteren gilt mein Dank Herrn Dr. med.
I. Mahn, der das Fibrinogen zur Verfügung
stellte.

DRUCK:
DKD-Druck-und Kopierdienst GmbH
6300 Gießen, Frankfurter Str. 22
Tel. 0641 / 71878